

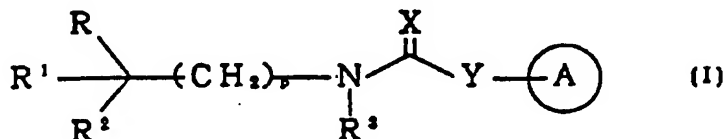


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 6 C07D 207/14, 211/34, 211/42, 211/46, 211/54, 211/58, 211/22, 401/06, 405/06, 409/06, 451/06, 453/02, A61K 31/40, 31/435, 31/445	A1	(11) 国際公開番号 WO 95/06635 (43) 国際公開日 1995年3月9日 (09.03.95)
(21) 国際出願番号 POT/JP94/01436 (22) 国際出願日 1994年8月31日(31. 08. 94) (30) 優先権データ 特願平5/218620 1993年9月2日(02. 09. 93) JP 特願平6/77575 1994年4月15日(15. 04. 94) JP (71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 竹内 誠 (TAKEUCHI, Makoto) [JP/JP] 〒302-01 茨城県北相馬郡守谷町松前七丁目9番14号 Ibaraki, (JP) 内藤 良 (NAITO, Ryo) [JP/JP] 〒305 茨城県つくば市二の宮二丁目5番9-230 Ibaraki, (JP) 森平浩一郎 (MORIHARA, Koichiro) [JP/JP] 〒145 東京都大田区北千束一丁目22番5-302 Tokyo, (JP) 早川昌彦 (HAYAKAWA, Masahiko) [JP/JP] 〒305 茨城県つくば市二の宮二丁目5番9-424 Ibaraki, (JP) 池田 賢 (IKEDA, Ken) [JP/JP] 〒270-11 千葉県我孫子市つくし野一丁目2番25-106 Ohiba, (JP)	磯村八州男 (ISOMURA, Yasuo) [JP/JP] 〒302-01 茨城県北相馬郡守谷町葉師台三丁目4番8号 Ibaraki, (JP) 富岡健一 (TOMIOKA, Kenichi) [JP/JP] 〒363 埼玉県桶川市坂田1214-76 Saitama, (JP) (74) 代理人 弁理士 長井省三, 外 (NAGAI, Shozo et al.) 〒174 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号 山之内製薬株式会社 特許情報部内 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, JP, KE, KG, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MN, MW, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). 添付公開書類 国際調査報告書	

(54) Title : CARBAMATE DERIVATIVE AND MEDICINE CONTAINING THE SAME

(54) 発明の名称 カルバメート誘導体及びその医薬

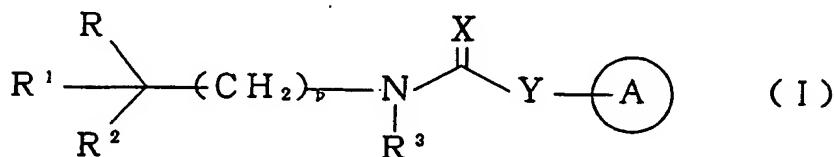


(57) Abstract

A carbamate derivative represented by general formula (I), a salt thereof, a hydrate thereof, or a solvate thereof. It has a muscarine M₃ receptor antagonism and is useful for preventing or treating digestive, respiratory or urologic diseases.

(57) 要約

一般式 (I) で示されるカルバメート誘導体、その塩、その水和物
又はその溶媒和物



ムスカリンM₃ 受容体拮抗作用を有し、消化器疾患、呼吸器疾患あ
るいは泌尿器疾患の予防、治療剤として有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM	アルメニア	DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EES	エストニア	LK	スリランカ	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
BB	バルバドス	FR	フランス	LT	リトアニア	SD	スーダン
BE	ベルギー	GB	ガボン	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BG	ブルガリア	GB	イギリス	LV	ラトヴィア	SI	スロベニア
BJ	ベナン	GE	グルジア	MC	モナコ	SK	スロバキア共和国
BR	ブラジル	GN	ギニア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
CA	カナダ	HU	ハンガリー	ML	マリ	TD	チャド
CF	中央アフリカ共和国	IE	アイルランド	MN	モンゴル	TG	タンザニア
CG	コンゴ	IT	イタリア	MR	モリタニア	TH	タイ
CH	スイス	JP	日本	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	MX	メキシコ	UG	ウガンダ
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NE	ニジェール	US	米国
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン共和国
CZ	チェコ共和国	KR	大韓民国	NO	ノルウェー	VN	ベトナム
DE	ドイツ	LV	ラトヴィア	NZ	ニュージーランド		

明 細 書

カルバメート誘導体及びその医薬

技術分野

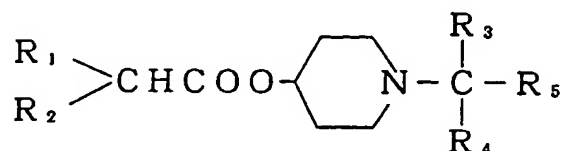
本発明は、医薬、殊にムスカリン受容体拮抗作用を有するカルバメート誘導体、その塩、その水和物又はその溶媒和物並びに該化合物を含有する医薬組成物に関する。

背景技術

従来、ムスカリン受容体につき研究がなされており、ムスカリン受容体拮抗作用を有する化合物は、気管支拡張、胃腸運動抑制、酸分泌抑制、口渇、散瞳、膀胱収縮抑制、発汗減少及び頻脈等を引き起こすことが知られている。このムスカリン受容体には、少なくとも3種のサブタイプが存在することが知られている。主に M_1 受容体は脳等に、 M_2 受容体は心臓等に、また M_3 受容体は、平滑筋や腺組織に存在する。

ムスカリン受容体に親和性を有する化合物は、現在まで多数知られている。中でも、アトロピン（メルクインデックス、11版、138頁）は、ムスカリン受容体に強い親和性を有し、その作用を遮断することから、主に鎮痙剤として用いられる。しかし、アトロピンは、ムスカリン受容体のサブタイプである M_1 、 M_2 、 M_3 のすべてにほぼ同様に親和性を有し、非選択的に拮抗するので（生体の化学、42（5）、381（1991））、目的とする作用以外のムスカリン受容体拮抗作用に起因すると考えられる、心悸亢進、口渇、悪心、散瞳などの副作用を有することが知られている。中でも、 M_2 受容体に起因する心臓に関わる副作用の改善が望まれていた。

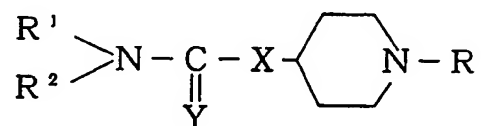
近年、ムスカリン受容体に選択的に拮抗する化合物が検討されている。例えば、英国特許出願公開第2, 249, 093号明細書には、下記一般式を有するN置換ピペリジン-4-オール エステル誘導体が記載されている。



(式中R₁乃至R₅の各定義は、上記公報参照)

しかしながら、上記化合物のムスカリンM₃受容体に対する選択性は未だ十分とは言えず、また、構造的な特徴として、基本骨格にエステル結合を有している点で、本発明化合物とは、明瞭に異なるものである。

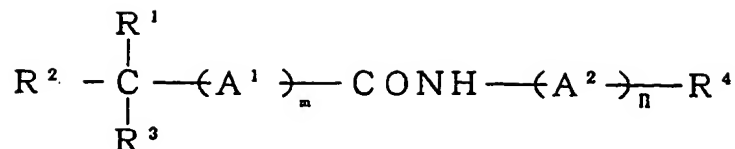
一方、特開平4-95071号公報には、下記一般式を有する化合物が記載されている。



(式中、R, R¹, R², X及びYは上記公報参照)

これらの化合物は、抗健忘作用を有する化合物として開示されており、ムスカリン受容体に関する作用についての記載はなく、本発明化合物とは薬理作用において明確に異なるものである。

また、国際公開第93/16048号パンフレット(1993)には下記一般式で示される置換酢酸アミド化合物が記載されている。



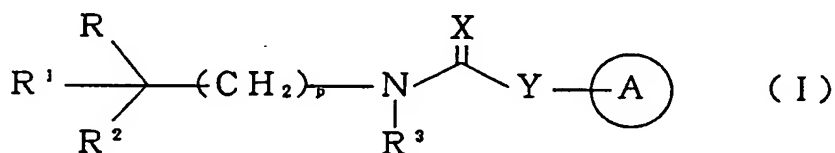
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 A^1 、 A^2 、 m 、及び n は上記公報参照)

しかしながら、本発明化合物は、これらの置換酢酸アミド化合物と比較しても、後記の通り、ムスカリン M_3 受容体に優れた親和性を有する化合物である。

発明の開示

本発明者等は、ムスカリン M_3 受容体に対して選択的な拮抗作用を有する化合物について鋭意検討した結果、下記一般式(I)を有する新規カルバメート誘導体を創製し、本発明を完成した。

即ち、本発明は、下記一般式(I)を有するカルバメート誘導体、その塩、その水和物、溶媒和物並びに該化合物を有効成分とするムスカリン M_3 受容体拮抗剤に関する。



(式中の記号は以下の意味を有する。)

R : 置換されていてもよいアリール基 (該置換基は、下記D群により選択される1乃至5個の置換基である。)

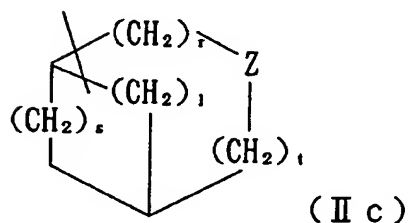
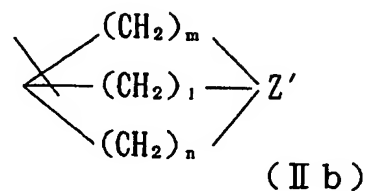
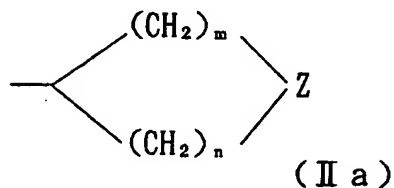
R^1 : シクロアルキル基又は置換されていてもよいアリール基
(該置換基は、下記D群により選択される1乃至5個の置

換基である。)

R^2 : 水素原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シクロアルキル基又はアリール基

R^3 : 水素原子又は低級アルキル基

A環: 下記一般式(II a), (II b)又は(II c)で示される基、



X : 酸素原子又は硫黄原子

Y : 酸素原子、硫黄原子、式 $-NR^8-$ で示される基、メチレン基又は式 $-O-CH_2-$ で示される基

Z : 式 $\text{>N}^{\text{(O)}}-R^4$ 又は式 $\text{>N}^+ \begin{matrix} R^5 \\ R^6 \end{matrix} \cdot Q^-$ で示される基

Z' : 式 >N(O) 。又は式 $\text{>N}^+ - R^6 \cdot Q^-$ で示される基

Q^- : 陰イオン

R^4 : 水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、又は式 $-B-R^7$ で示される基

R^5 : 低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、

又は式 $-B-R^7$ で示される基

R^6 : 低級アルキル基、低級アルケニル基又は低級アルキニル基

R^7 : シクロアルキル基、水酸基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、ベンズヒドリル基、置換されていてもよいアリール基、又は、ベンゼン環と縮合していてもよく、若しくは置換されていてもよいヘテロ原子 1 乃至 2 個を含有するヘテロ環基

R^8 : 水素原子、低級アルキル基又は R^3 と一体となり炭素数 2 乃至 4 個のアルキレン基

B : 単結合、低級アルキレン基、低級アルケニレン基、又は低級アルキニレン基

m, n : 同一又は異なって 1 乃至 4 の整数（但し、 $m+n$ は 3 乃至 5 の整数を意味する。）

ℓ : 1 乃至 3 の整数（但し、 $m+\ell$ は 3 乃至 5 の整数を意味する）

p : 0 又は 1

q : 0 又は 1

r, s, t : 同一又は異なって 0 乃至 3 の整数（但し、 $r+s+t$ は 2 又は 3 を意味する。）

D 群 : ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基（以下同様）

本発明化合物において好ましい化合物としては、上記一般式 (I) において Y が酸素原子であるカルバメート誘導体又はその塩；

R がフェニル基であり、 R^1 がシクロアルキル基又は、置換されていてもよいフェニル基であり、 R^2 が水素原子、低級アルキル基又はフェニル基であり、p が 0 であるカルバメート誘導体又はその

塩；

A環が一般式(II b)又は(II c)で示される基であるカルバメート誘導体又はその塩；

A環が一般式(II a)又は(II c)で示される基であり、R⁴又はR⁵が式-B-R⁷で示される基であり、R⁷が置換されていてもよいアリール基、又は、ベンゼン環と縮合していてもよく、若しくは置換されていてもよいヘテロ原子1乃至2個を含有するヘテロ環基であるカルバメート誘導体又はその塩；

A環が、一般式(II a)で示される基であるカルバメート誘導体又はその塩；

A環が一般式(II c)で示される基であるカルバメート誘導体又はその塩；

A環が一般式(II b)で示される基であり、R¹がシクロアルキル基又はフェニル基であるカルバメート誘導体又はその塩；
等が挙げられる。

また、本発明の他の目的である本発明化合物を含有する医薬組成物においては、上記一般式(I)で示されるカルバメート誘導体又はその塩を有効成分とするムスカリンM₃受容体拮抗剤；

殊にムスカリンM₃受容体が関与する過敏性腸症候群、痙攣性大腸炎、及び憩室炎等の消化器疾患、慢性閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、喘息及び鼻炎等の呼吸器疾患、及び神経性頻尿、神経因性膀胱、夜尿症、不安定膀胱、膀胱痙攣、慢性膀胱炎等の疾患における尿失禁及び頻尿等の泌尿器疾患の予防又は治療剤であるムスカリンM₃受容体拮抗剤が提供される。この医薬組成物において好ましい医薬組成物としては、

A環が一般式(II a)で示される基であるムスカリンM₃受容体

拮抗剤；

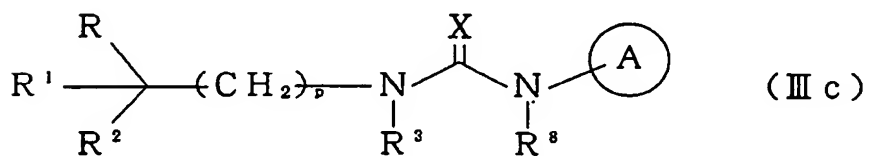
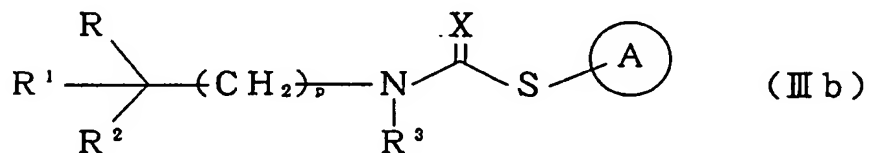
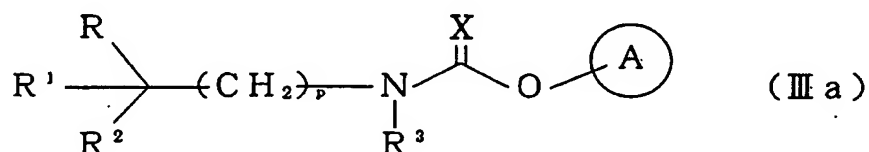
A環が一般式(Ⅱa)で示される基であり、 R^4 又は R^5 が式— $B-R^7$ で示される基であり、 R^7 が置換されていてもよいアリール基又はベンゼン環と縮合していてもよく若しくは置換されていてもよいヘテロ原子1乃至2個を含有するヘテロ環基であるムスカリン受容体拮抗剤；

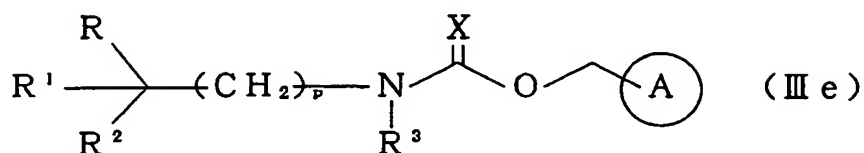
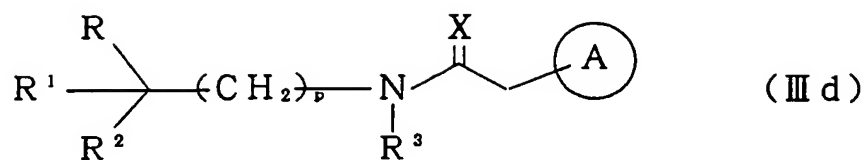
A環が一般式(Ⅱb)又は(Ⅱc)で示される基であるムスカリン M_3 受容体拮抗剤；

等が挙げられる。

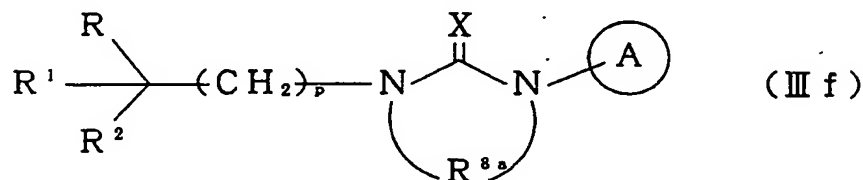
以下に、本発明化合物を更に詳細に説明する。

本発明化合物において、Yは、式—O—、—S—、— NR^8 —、— CH_2 —、— OCH_2 —で示される基である。Yが上記で示される基である場合において本発明化合物を例示すると以下の通りである。





本発明化合物（Ⅲ c）において、R⁸ がR³ と一体となって炭素数 2 乃至 4 個のアルキレン基である本発明化合物を（Ⅲ f）として以下に示す。



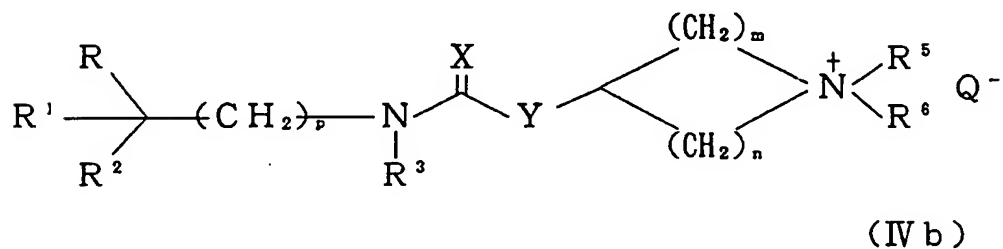
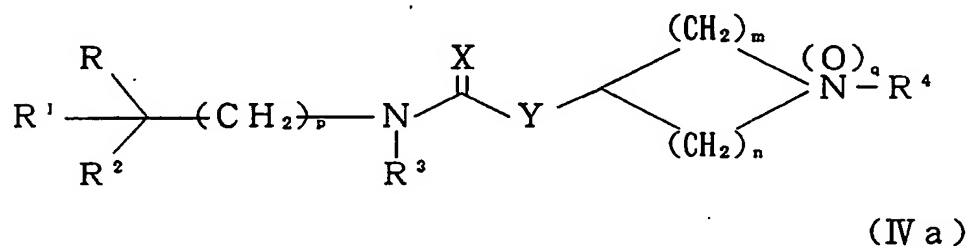
(式中、 R^{8a} は、 R^8 において、 R^3 と一体となった炭素数 2 乃至 4 個のアルキレン基を意味する。)

また、 p は 0 又は 1 であり、 p が 0 の場合は、メチレン基が存在せず、両側の炭素原子と窒素原子が直結していることを示す。一方、 p が 1 の場合はメチレン基となる。

A環は、一般式(II a)、(II b)又は(II c)で示されるように、飽和であって、窒素原子を環骨格に含む。また、一般式(II a)又は(II b)のA環では、 $m+n$ 又は $m+1$ が3乃至5の整数であるので、5乃至7員環である。

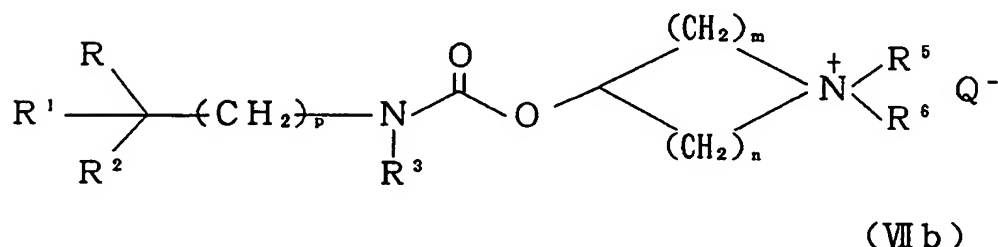
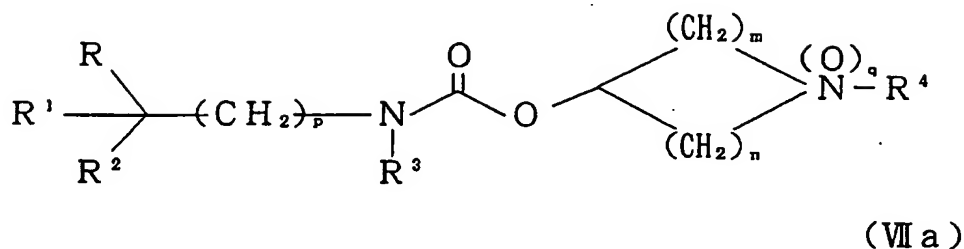
また、Zが $\geq N^+(O) - R^4$ 又は $\geq N^+ (R^5) \cdot R^6 \cdot Q^-$ で示される基とは、一般式 (II a) 又は (II c) で示されるA環が、オキシド化された ($q = 1$) 若しくははされていない ($q = 0$) 三級アミンを有する環又は四級アンモニウム塩を有する環であることを意味する。同様に、Z' が $\geq N(O)$ 、又は $\geq N^+ - R^6 \cdot Q^-$ で示される基とは、一般式 (II b) で示されるA環が、オキシド化された ($q = 1$) 若しくははされていない ($q = 0$) 三級アミンを有する環又は四級アンモニウム塩を有する環であることを意味する。

A環が、一般式(II a)で示される場合において、Zが $\text{N}^+(\text{O})_a\text{R}^4$ で示される化合物(IV a)と、 $\text{N}^+(\text{R}^5)\text{R}^6 \cdot \text{Q}^-$ で示される化合物(IV b)とを例示する。一般式(II a)で示されるA環としては、5乃至7員環が挙げられ、具体的にはピロリジン環、ピペリジン環、ヘキサヒドロアゼピン環が挙げられる。



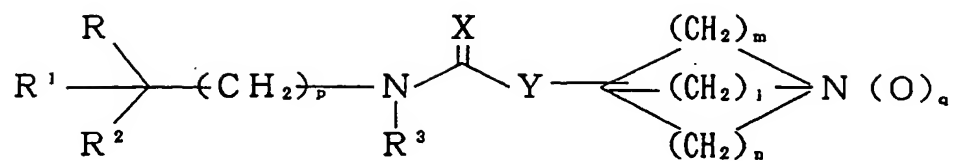
化合物 (IV a) 及び (IV b) 中、X 及び Y が酸素原子である化合

物 (VII a) 及び (VII b) を以下に示す。

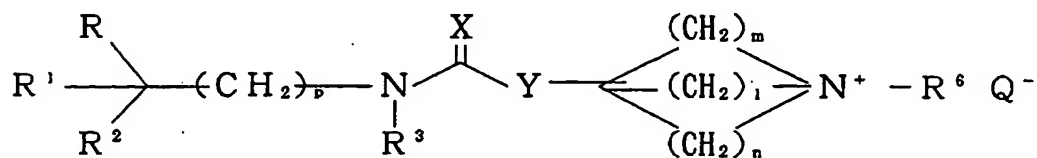


A環が一般式 (II b) 又は (II c) で示される場合は、いずれも A環中に架橋が存在する。一般式 (II b) では、1個の窒素原子と1個の炭素原子とが橋頭となっているが、一般式 (II c) では、2個の炭素原子が橋頭となっている。A環が一般式 (II b) 又は (II c) で示される場合は、Yと結合する炭素原子は、環上の炭素原子であればいずれでもよく、即ち、橋頭となる4級炭素原子でもよければ、一般式 (II b) 又は (II c) ではCH₂と表記されている炭素原子がその結合によりメチン炭素となっているものでもよい。

A環が、一般式 (II b) で示される場合において、Z' が $\geq \text{N}(\text{O})$ で示される化合物 (V a) と、 $\geq \text{N}^+ - \text{R}^6 \cdot \text{Q}^-$ で示される化合物 (V b) とを例示する。一般式 (II b) で示されるA環としては、5乃至7員環が挙げられ、これらの基として具体的には、キヌクリジニル基、1-アザビシクロ[2.2.1]ヘプチル基、1-アザビシクロ[3.2.1]オクチル基等が挙げられる。

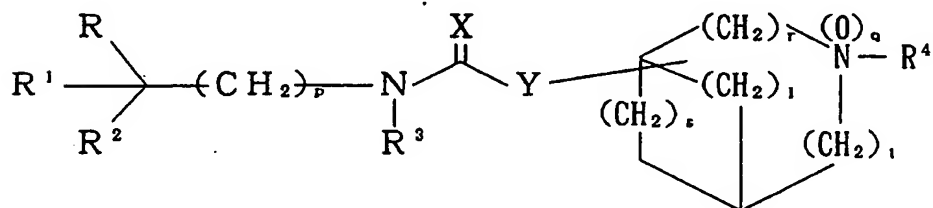


(V a)

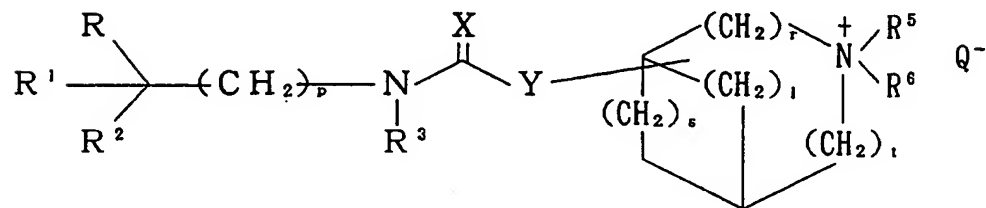


(V b)

更に、A環が、一般式(II c)で示される場合において、Zが
 $\text{>N}^+(\text{O})_q \text{R}^4$ で示される化合物(VI a)と、 $\text{>N}^+(\text{R}^5) \text{R}^6 \cdot \text{Q}^-$
 で示される化合物(VI b)とを例示する。

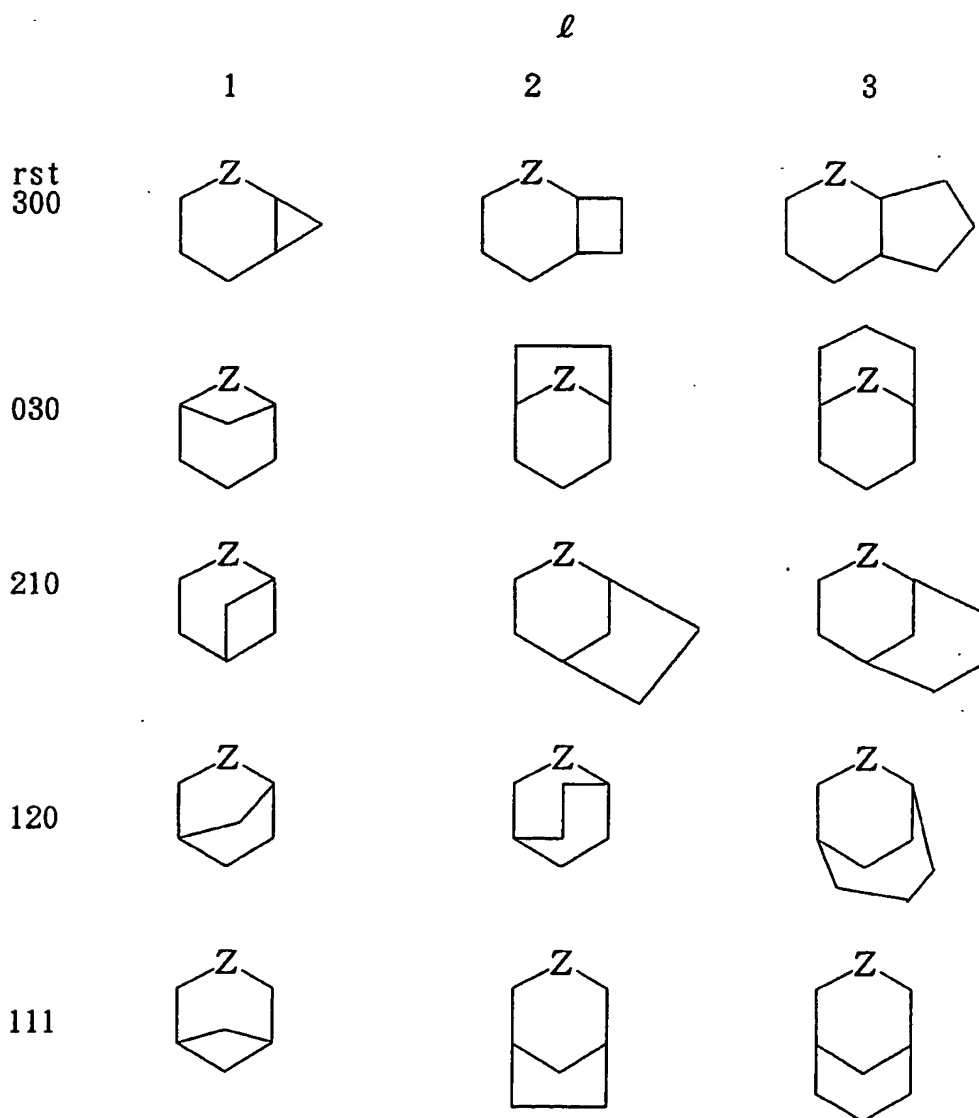


(VI a)

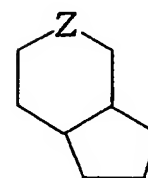
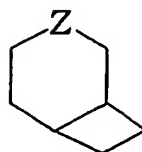
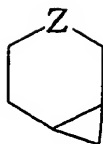


(VI b)

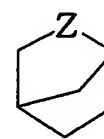
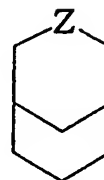
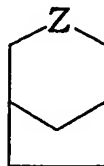
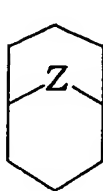
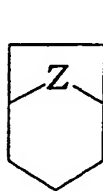
一般式 (II c) で示される A 環について、 r と s と t との和が 3 の場合を以下に例示する。 ℓ が 1 のときを左欄とし、 ℓ が 2 のときを中央欄とし、 ℓ が 3 のときを右欄とした。 r と s と t との和が 2 の場合も、同様に例示される。



201



一般式 (II c) で示される A 環としては、以下に示される基が好ましい。



また、「 Q^- 」で示される四級アンモニウム塩の陰イオンとしては、ハロゲン原子のイオン、トリフレート、トシレート、メシレート等が挙げられ、特に、ハロゲン原子のイオン、即ち、ハロゲン化物イオン（例えば、塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、三ヨウ化物イオンを含む。）が好ましいが、これらに限られるものではない。他の陰イオンとして例えば、硝酸イオン、硫酸イオン、リン酸イオン、炭酸イオン等の無機陰イオン、フォルメート ($HC O O^-$)、アセテート ($CH_3 C O O^-$)、プロピオネート、オギザレート、マロネート等のカルボキシレート、グルタミン酸等のアミノ酸の陰イオン等が更に挙げられる。前述のハロゲン化物イオンでは、臭化物イオン又はヨウ化物イオンが好ましい。なお、陰イオンは、通常のイオン交換反応により、適宜、好ましい陰イオンに変換できるものである。

本明細書では、「低級アルキル基」とは、炭素数 1 乃至 6 個の直鎖状又は分枝状のアルキル基を意味する。低級アルキル基としては、具体的には例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピ

ル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられる。これらの基のうち、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基などの炭素数が1乃至4のアルキル基が好ましく、メチル基及びエチル基がより好ましく、メチル基が更に好ましい。

「低級アルコキシ基」としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ（アミルオキシ）基、イソペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、2-メチルブトキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、1-エチルプロポキシ基、ヘキシルオキシ基などが挙げられる。これらの基のうち、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基等の炭素数1乃至4のアルキル基を有する低級アルコキシ基が好ましく、メトキシ基及びエトキシ基が更に好ましい。

「シクロアルキル基」としては、炭素数3乃至8個のものが挙げられ、具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペン

チル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げられる。これらのうちシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基が好ましく、更に、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基が好ましい。

「アリール基」としては、好ましくは炭素数6乃至14個のアリール基であり、例えば、フェニル基、トリル基、キシリル基、ビフェニル基、ナフチル基、インデニル基、アントリル基、フェナントリル基であり、更に好ましくはフェニル基、又はナフチル基である。

「低級アルケニル基」は炭素数が2乃至6個の直鎖又は分岐状のアルケニル基であり、具体的にはビニル基、プロペニル基、ブテニル基、メチルプロペニル基、メチルブテニル基、ジメチルビニル基、ペンテニル基、メチルブテニル基、ジメチルプロペニル基、エチルプロペニル基、ヘキセニル基、ジメチルブテニル基、メチルペンテニル基等が挙げられる。プロペニル基及びブテニル基が好ましく、プロペニル基が更に好ましい。

「低級アルキニル基」は、炭素数が2乃至6個の直鎖又は分岐状のアルキニル基であり、具体的にはエチニル基、プロピニル基、ブチニル基、メチルプロピニル基、ペンチニル基、メチルブチニル基、ヘキシニル基等が挙げられる。エチニル基及びプロピニル基が好ましく、エチニル基が更に好ましい。

本発明では、 R^4 及び R^5 は、式 $-B-R^7$ で示される基であってもよい。Bとなり得る「低級アルキレン基」としては、炭素数が1乃至6個のアルキレン基が挙げられ、具体的には、メチレン基、エチレン基、メチルメチレン基、トリメチレン基、ジメチルメチレン基、テトラメチレン基、メチルトリメチレン基、エチルエチレン基、ジメチルエチレン基、エチルメチルメチレン基、ペンタメチレ

ン基、メチルテトラメチレン基、ジメチルトリメチレン基、トリメチルエチレン基、ジエチルメチレン基、ヘキサメチレン基、メチルペンタメチレン基、ジメチルテトラメチレン基等が挙げられる。これらの基のうち、メチレン基、エチレン基、メチルメチレン基、トリメチレン基、ジメチルメチレン基の炭素数が1乃至3のアルキレン基が好ましく、メチレン基及びエチレン基がより好ましく、メチレン基が更に好ましい。

「低級アルケニレン基」は炭素数が2乃至6個の直鎖又は分岐状のアルケニレン基であり、具体的にはビニレン基 ($-\text{CH}=\text{CH}-$)、プロペニレン基 ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$)、ブテニレン基、メチルプロペニレン基、メチルプロペニレン基、ジメチルビニレン基、ペンテニレン基、メチルブテニレン基、ジメチルプロペニレン基、エチルプロペニレン基、ヘキセニレン基、ジメチルブテニレン基、メチルペンテニレン基等が挙げられる。これらの基のうち、ビニレン基、プロペニレン基等の炭素数が2乃至3のアルケニレン基が好ましい。

「低級アルキニレン基」は、炭素数が2乃至6個の直鎖又は分岐状のアルキニレン基であり、具体的にはエチニレン基 ($-\text{C}\equiv\text{C}-$)、プロピニレン基 ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$)、ブチニレン基、メチルプロピニレン基、ペンチニレン基、メチルブチニレン基、ヘキシニレン基等が挙げられる。これらの基のうち、エチニレン基 ($-\text{C}\equiv\text{C}-$)、プロピニレン基等の炭素数が2乃至3のアルキニレン基が好ましい。

R^1 は、シクロアルキル基、水酸基で置換されてもよい低級アルコキシ基、ベンズヒドリル基、ベンゼン環と縮合してもよく、置換されていてもよいヘテロ原子を1乃至2個含有するヘテロ環基、又は、置換されていてもよいアリール基である。ヘテロ環基及びアリール基の置換基の数

は、特に制限がないが、3個以下が好ましい。

「水酸基で置換されてもよい低級アルコキシ基」としては、上記低級アルコキシ基の他に、任意の位置が水酸基で置換された低級アルコキシ基を意味し、例えばヒドロキシメトキシ基、ヒドロキシエトキシ基、ヒドロキシプロポキシ基、ヒドロキシブトキシ基、ヒドロキシペンチルオキシ基、ヒドロキシヘキシルオキシ基等が挙げられる。

「ヘテロ原子を1乃至2個含有するヘテロ環基」としては、不飽和又は飽和の単環又は縮合ヘテロ環基を意味する。好ましくは、酸素原子、硫黄原子或いは窒素原子を1乃至2個含有する単環又は二環式不飽和ヘテロ環基である。具体的には、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、イソチアゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、インドリル基、インダゾリル基、インドリジニル基、キノリル基、キナゾリニル基、キノリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、ベンズイミダゾリル基、イミダゾピリジル基、ベンゾフラニル基、ジヒドロベンゾフラニル基、ナフチリジニル基、1, 2-ベンゾイソキサゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、オキサゾロピリジル基、イソチアゾロピリジル基、ベンゾチエニル基等が挙げられる。これらの基のうち、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ベンズイミダゾリル基、キノリル基、ジヒドロベンゾフラニル基等が好ましい基である。

また、 R^7 に示されるヘテロ環基及びアリール基は、1乃至複数個の置換基で置換されていてもよい。具体的には、ハロゲン原子、カルボキシ基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、トリハロゲノメチ

ル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコシカルボニル基、低級アシル基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、スルホニル基、低級アルキルスルホニル基、スルフィニル基、低級アルキルスルフィニル基、スルホンアミド基、低級アルカンスルホンアミド基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー若しくはジー低級アルキルカルバモイル基、アミノ基、モノー若しくはジー低級アルキルアミノ基、低級アシルアミノ基、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、ピロリジニル基、アミジノ基、ホルミル基、若しくはフェニル基等が挙げられる。低級アルキル基については、水酸基、低級アルコキシ基、アミノ基、モノー若しくはジー低級アルキルアミノ基で1乃至複数個置換されていてもよい。

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子をいう。2個以上のハロゲン原子が置換する場合は、このいずれの原子の組み合わせであってもよい。また、置換基がハロゲン原子の場合は、置換基の数は、特に限定されない。

「トリハロゲノメチル基」としては、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、トリブロモメチル基、トリヨードメチル基、ジクロロブロモメチル基等が挙げられる。これらのうち、トリフルオロメチル基が好ましい。

「低級アルコシカルボニル基」としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシ(アミルオキシ)カルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、tert-ペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、2-メチルブトキシカルボニル

基、1、2-ジメチルプロポキシカルボニル基、1-エチルプロポキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基などが挙げられる。

「低級アシル基」としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、バレリル基、ピバロイル基等が挙げられ好ましくは、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基等である。

「低級アルキルチオ基」としては、メルカプト基中の水素原子を上記低級アルキル基で置換された基を意味し、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基等が挙げられる。

「低級アルキルスルホニル基」としては、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基、ペンチルスルホニル基、ヘキシルスルホニル基等が挙げられる。

「低級アルキルスルフィニル基」としては、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、プロピルスルフィニル基、イソプロピルスルフィニル基、ブチルスルフィニル基、ペンチルスルフィニル基、ヘキシルスルフィニル基等が挙げられる。

「低級アルカンスルホンアミド基」としては、メタンスルホンアミド基、エタンスルホンアミド基、プロパンスルホンアミド基、イソプロパンスルホンアミド基、ブタンスルホンアミド基、ペンタンスルホンアミド基、ヘキサンスルホンアミド基等が挙げられる。

「モノ-若しくはジ-低級アルキルカルバモイル基」としては、カルバモイル基中の水素原子1乃至2個が上記低級アルキル基で置換されたカルバモイル基を意味し、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基等が挙げられる。

「モノー若しくはジー低級アルキルアミノ基」としては、アミノ基中の水素原子1乃至2個が上記低級アルキル基で置換されたアミノ基を意味し、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基等が挙げられる。

「低級アシルアミノ基」としては、アミド基中水素原子1乃至2個が上記低級アシル基で置換されたアミド基を意味し、アセタミド基、プロピオンアミド基、ブチリルアミド基、イソブチリルアミド基、バレリルアミド基、ヘキサンアミド基等が挙げられる。

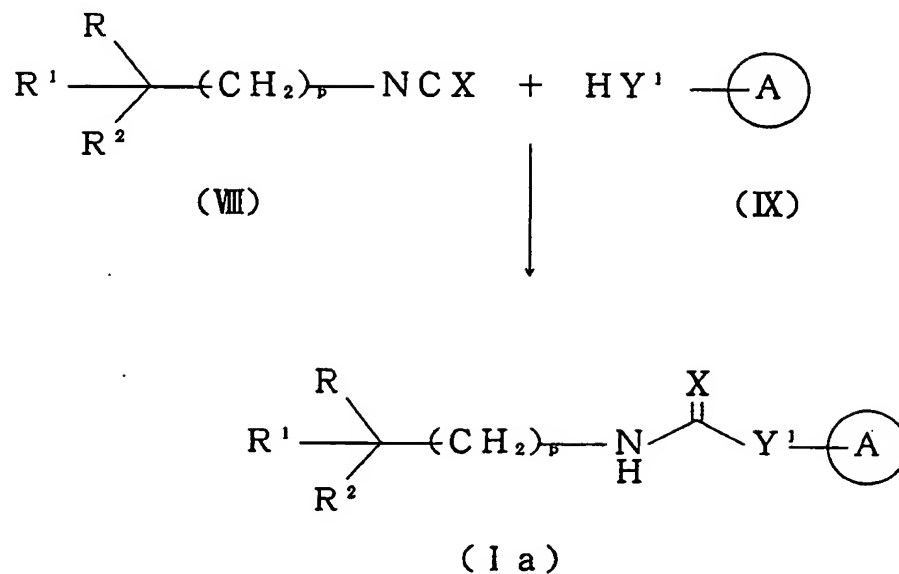
本発明化合物（I）は、場合により1個乃至複数個の不斉炭素原子を有するため、これに基づく（R）体、（S）体等の光学異性体、ラセミ体、ジアステレオマー等が存在する。また、置換基の種類によっては、二重結合を有するので、（Z）体、（E）体等の幾何異性体が存在する。本発明は、これらの異性体の分離されたものあるいは混合物を全て包含する。

本発明化合物（I）には、酸と塩を形成することができるものがある。かかる塩としては塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等との鉱酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、ピクリン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩を挙げることができる。さらに、本発明化合物（I）は水和物、エタノール等の溶媒和物や結晶多形の物質として単離される。

（製造法）

本発明化合物（I）は、種々の製造法を適用して製造することができる。以下にその代表的な製造法について説明する。

第1製法



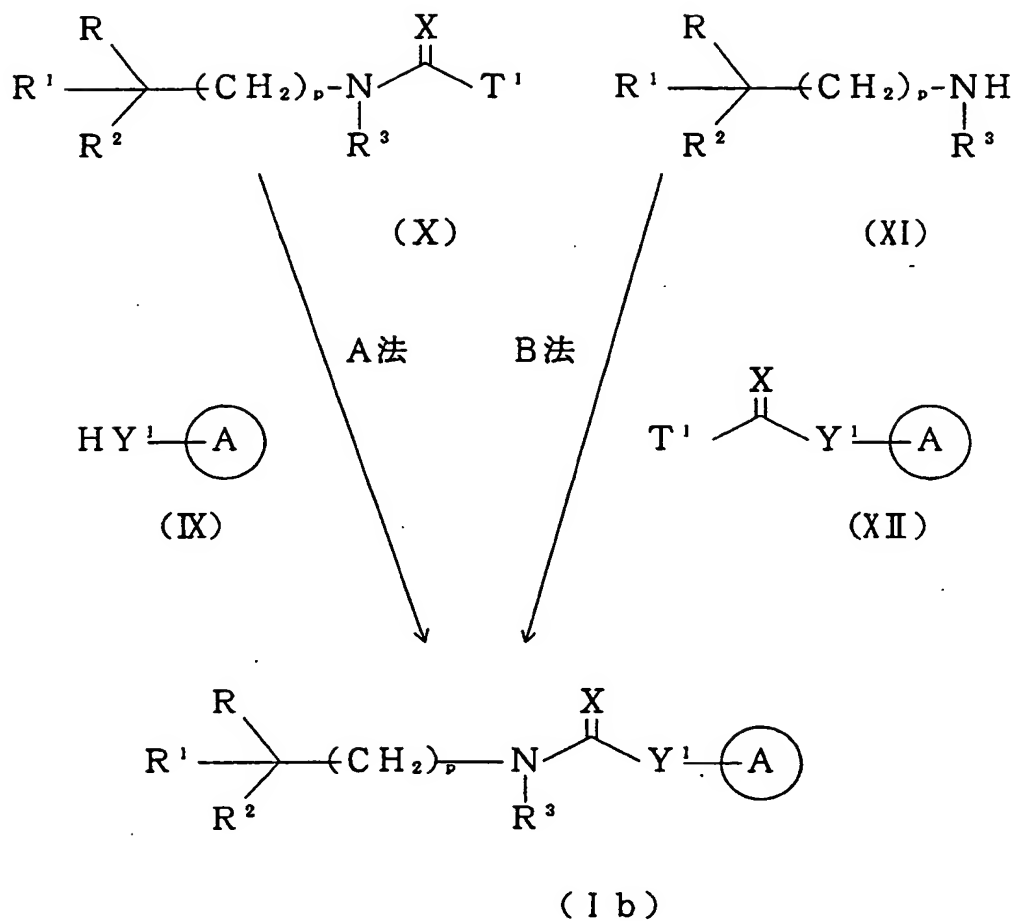
(式中、R、R¹、R²、p、X、及びA環は前記の通りである。
Y¹は前記Yにおいてメチレン以外の基を示す。)

本発明化合物(Ia)は、一般式(VIII)で示される化合物と一般式(IX)で示される化合物とを反応させることにより得られる。

本反応は、化合物(VIII)とその反応対応量の化合物(IX)とを不活性溶媒中室温下乃至加熱還流下攪拌することにより行われる。

前記不活性溶媒としては、例えばジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルアセトアミド、テトラクロロエタン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシメタン、ジメトキシエタン、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド等や、これらの混合溶媒が挙げられるが、種々の反応条件に応じて適宜選択される。

第2製法



(式中、R、R¹、R²、R³、p、X、A環及びY¹は前記の通りである。T¹は、脱離基を示し、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、フェノキシ基、イミダゾリル基等を意味する。)

A法：本発明化合物(Ib)は、一般式(X)で示される化合物と一般式(IX)で示される化合物とを反応させることにより得られる。

本反応は、化合物(X)とその反応対応量の化合物(IX)とを前記不活性溶媒中氷冷下乃至室温下、場合により加温下攪拌すること

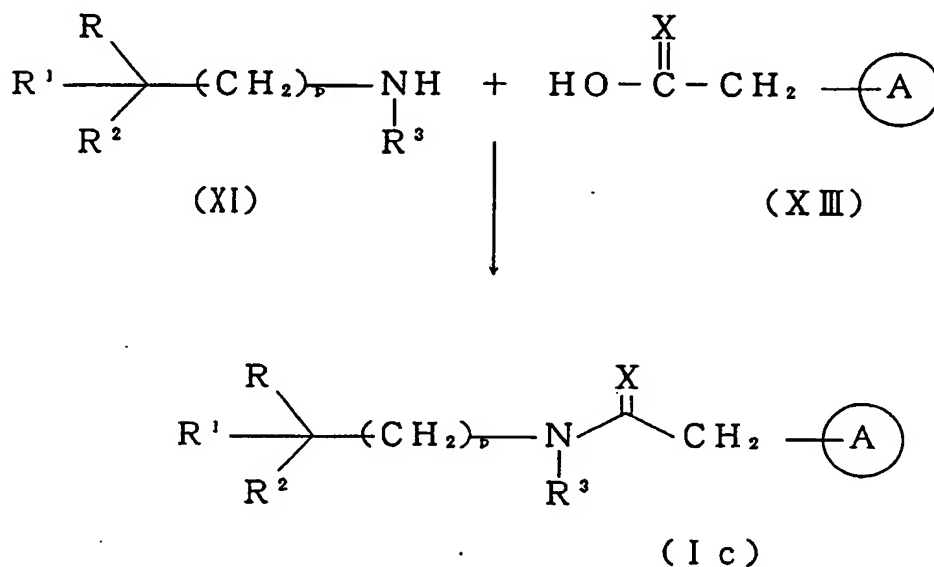
により行われる。

反応を促進させるために、ルイス酸（例えばアルミニウムトリイソプロポキシド等）又は塩基（例えばナトリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム等）等を添加するのが好ましい。

B法：本発明化合物（I b）は、一般式（X I）で示される化合物と一般式（X II）で示される化合物とを反応させることにより得られる。

本反応は、前記A法と同様に処理することにより行われる。

第 3 製法



(式中、 R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 p 、 X 、及び A 環は前記の通りである。)

本発明化合物（I c）は、一般式（X I）で示される化合物と一般式（X III）で示される（チオ）カルボン酸又はその反応性誘導体とを反応させることによって製造することができる。

すなわち、本発明化合物の合成法としては、化合物（XⅢ）として遊離酸又はN-ヒドロキシルアミン系活性エステルを用い、縮合剤の存在下で反応させるカップリング法が適用できる。

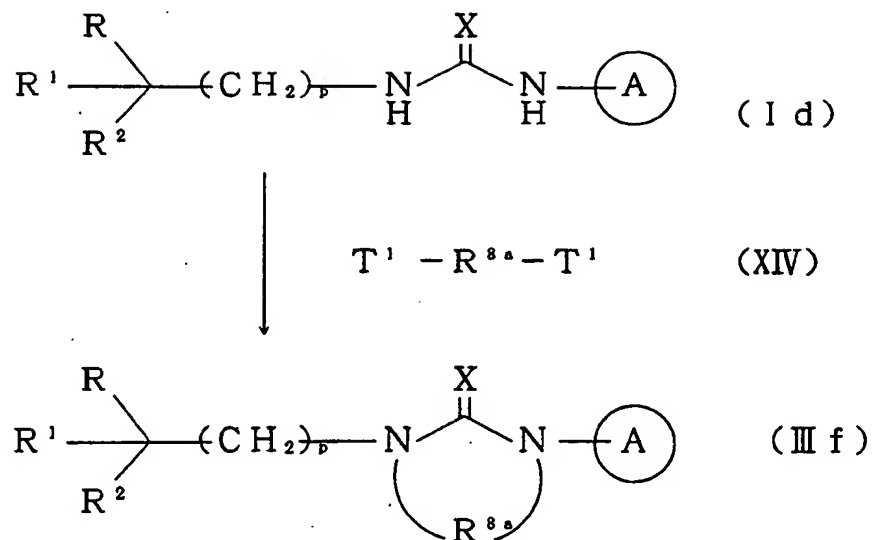
カップリング法の縮合剤としては、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、1, 1'-カルボニルジイミダゾール（CDI）、ジフェニルホスホリルアジド（DPPA）やジエチルホスホリルシアニド等が好適である。

また、4-ニトロフェノール等のフェノール系、N-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等のN-ヒドロキシルアミン系の化合物と反応させて得られる活性エステル、炭酸モノアルキルエステル、あるいは有機酸と反応させて得られる混合酸無水物や塩化ジフェニルホスホリル、N-メチルモルホリンとを反応させて得られるリン酸系混合酸無水物；酸ヒドラジドと亜硝酸（酸と亜硝酸アルキルなど）を反応させて得られる酸アジド；酸クロライド、酸ブロマイドなどの酸ハライド；対称型酸無水物等を適用して製造することもできる。

これらの反応は前記不活性溶媒中、冷却下乃至室温下に行なわれる。

また、適用される方法によっては、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、ピリジン等の塩基の存在下に反応させることが反応を円滑に進行させる上で好ましい場合がある。

第 4 製法

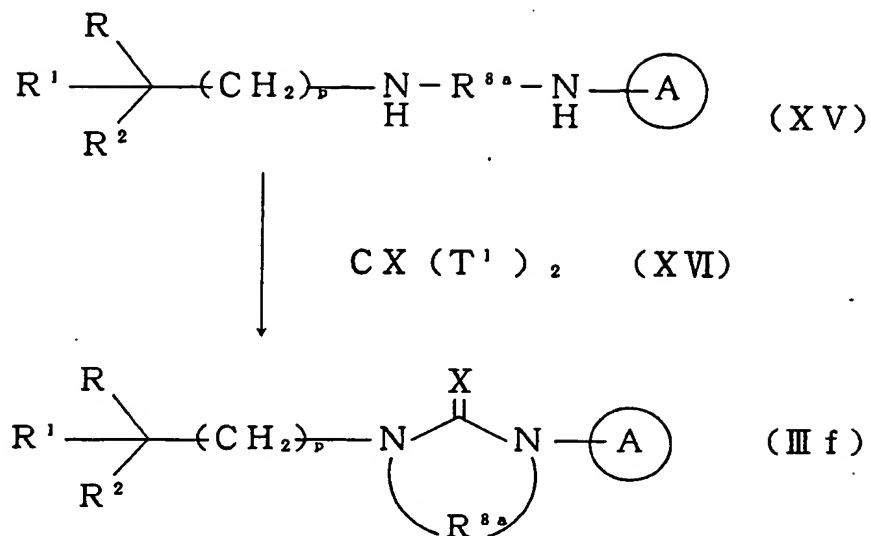


(式中、 R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X 、 p 、 A 環及び T^1 は前記の通りである。)

本発明化合物（Ⅲ f）は、一般式（I d）で示される化合物と一般式（XIV）で示される化合物を反応させることにより得られる。

本反応は、化合物（I d）とその反応対応量の化合物（XIV）とを塩基（例えば、水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド等）の存在下、前記不活性溶媒中冷却下乃至室温下、場合により加温下攪拌することにより行われる。

第 5 製法

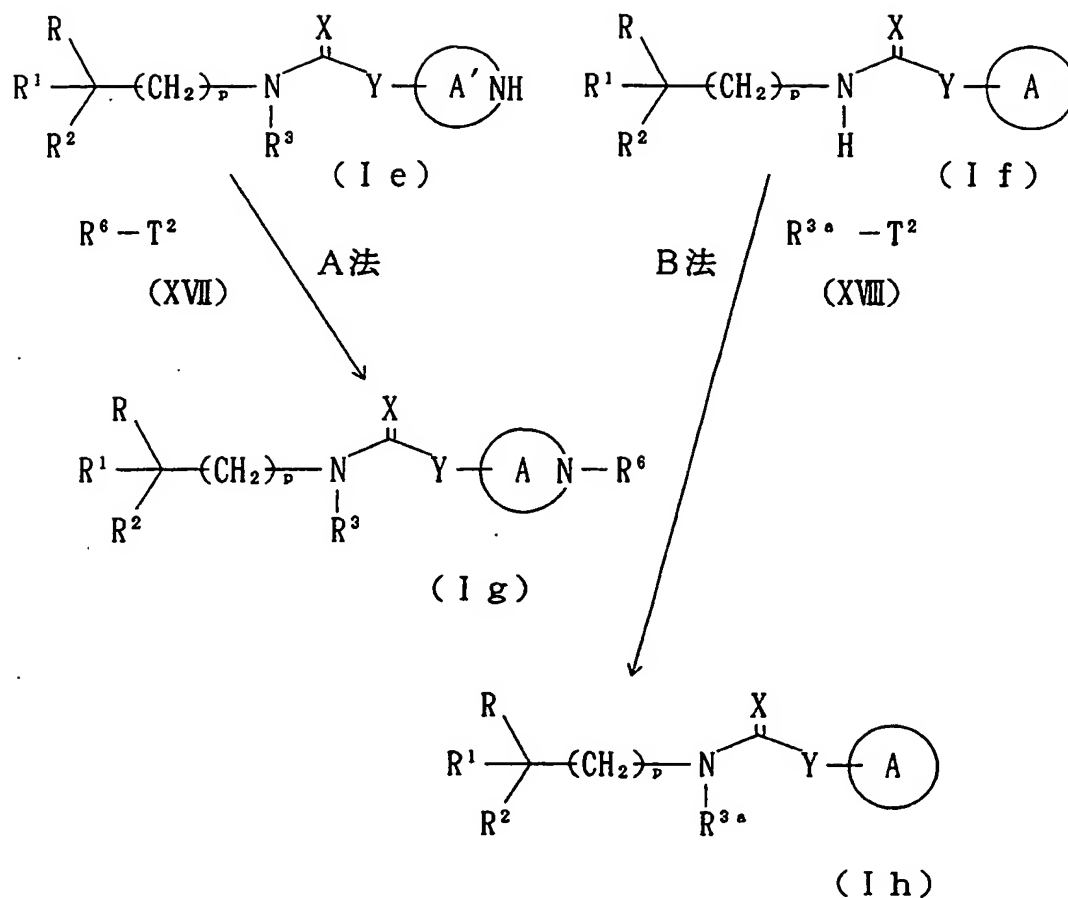


(式中、 R 、 R^1 、 R^2 、 p 、 X 、 A 環、 T^1 及び R^{**} は前記の通りである。)

本発明化合物(Ⅲf)は、一般式(XV)で示される化合物と一般式(XVI)で示されるホスゲン(又はチオホスゲン)、カルボニルジイミダゾール(CDI)又はチオカルボニルジイミダゾール等とを反応させることにより得られる。

本反応は、化合物（X V）とその反応対応量の化合物（X VI）とを前記不活性溶媒中、室温下乃至加温下攪拌しながら行われる。又、場合により塩基（例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基、トリエチルアミン等の有機塩基）を添加するのが好ましい。

第 6 製法



(式中、R、R¹、R²、R³、R⁵、p、X、Y、及びA環は前記の通りである。R^{3a}は、R³中低級アルキル基である。A'環は、A環中ZがNHであるものを、T²は前記脱離基又はホルミル基を意味する。)

第6製法はA環の置換基R⁴として低級アルキル基、低級アルケニル基又は低級アルキニル基を有する化合物又は置換基R³として低級アルキル基を有する化合物を製造する際のN-アルキル化反応(以下、この反応をN-アルキル化反応という)である。

A法：本発明化合物(Ig)は、一般式(Ie)で示される化合物

と一般式 (X VII) で示される化合物とを反応させることにより得られる。

本反応は、常法の N-アルキル化反応法に従えばよい。

① 化合物 (X VII) が、アルキルハライド又はアルキルスルホネートの場合 (但し、X が酸素原子である) : 本反応は化合物 (I e) と反応対応量の化合物 (X VII) とを前記不活性溶媒中冷却下乃至加熱下攪拌しながら行われる。反応を促進させるには塩基 (例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩基、トリエチルアミン等の有機塩基) を添加するのが好ましい。

② 化合物 (X VII) がアルデヒドの場合 : 本反応は、脱水縮合反応であり、反応対応量の化合物 (I e) と、アルデヒド、 $R^5 - CH_2 - CHO$ (X VII) と、還元剤とを反応させる。このアルキル化により、前記反応式に表記する $N - R^6$ ではなく、 $N - CH_2 - R^6$ が生成する。

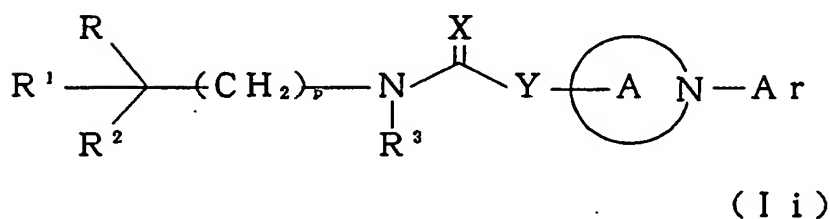
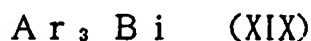
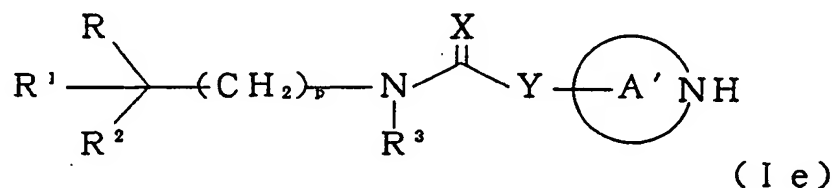
この還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等が用いられる。本反応は、アルコール又は前記不活性溶媒中、冷却下乃至加熱下 (還流下) 攪拌しながら行われる。また、パラジウム炭素、酸化白金等の触媒存在下、常圧乃至加圧下、接触水素添加を行ってもよい。

B 法 :

化合物 (X VIII) がアルキルハライド又はアルキルスルホネートの場合 : (但し、X は酸素原子である。) : 反応量の化合物 (I f) とを前記不活性溶媒中冷却下乃至加熱下攪拌しながら行われる。この反応を促進させるためには、水素化ナトリウム等の塩基を添加するのが好ましい。

又、化合物（I f）中のYが酸素原子又は硫黄原子の場合は、上記塩基の代わりにtert-ブチルリチウム等の強塩基や酸化銀等を添加するのが好ましい。

第7製法（N-アリール化反応）



（式中、R、R¹、R²、R³、p、X、Y、A環、及びA'環は前記の通りである。

Arは前記したアリール基を意味する。）

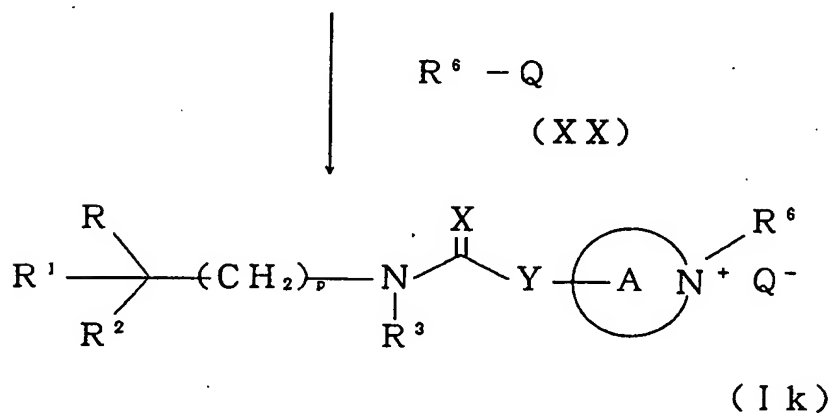
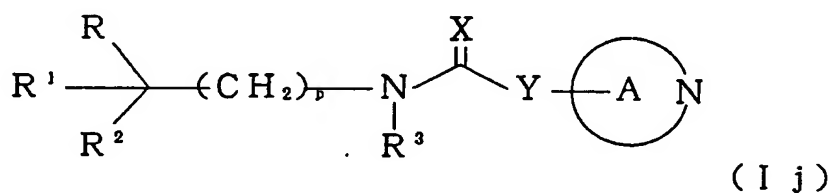
本製造法は、本発明化合物（I）中A環のアミンが2級である化合物（I e）をN-アリール化反応させて、アリール置換の3級アミンである化合物（I i）を得る製造法である。

本反応は、化合物（I e）とその反応対応量のトリアリールビスムチン（XIX）とをジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等の不活性溶媒中酢酸銅等の有機金属存在下、冷却下乃至加温下攪拌しながら行われる。

第 8 製法

本発明化合物中 A 環の R^4 が水素原子である化合物は、 R^4 が式 $-B-R^7$ で示される基である本発明化合物より製造される。一つの製法では、 R^4 が式 $-B-R^7$ で示される基である本発明化合物とその反応対応量のクロロギ酸エステル（例えば、クロロギ酸 1-クロロエチル等）とを不活性溶媒中、室温下乃至加熱下攪拌し、その後常法の加溶媒分解反応を行うことにより製造される。他の製法では、 R^4 が式 $-B-R^7$ で示される基である本発明化合物を触媒（例えばパラジウム炭素、パラジウム、酸化白金又は水酸化パラジウム等）の存在下常法により水素化反応を行うことにより製造される。

第 9 製法



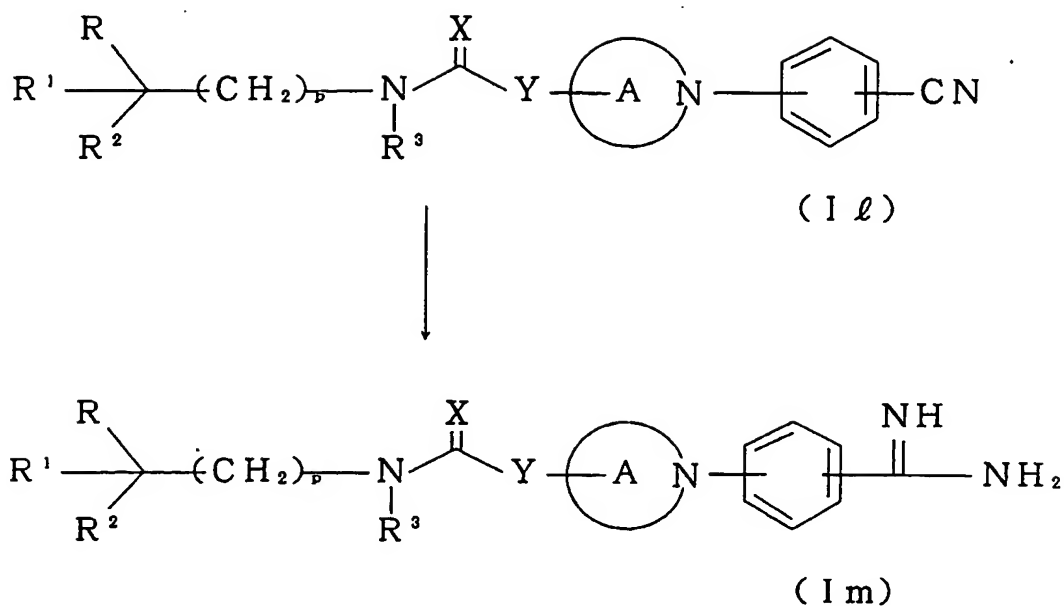
（式中、 R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 p 、 X 、 Y 、A 環及び Q は前記の通りである。）

本製造法は、本発明化合物中A環のアミンが2級又は3級アミンである化合物(I i)をN-アルキル化反応により4級アンモニウム化合物(I j)即ち、本発明化合物中A環において、Z又はZ' として式 $\text{>N}^+ \begin{matrix} \text{R}^5 \\ \text{R}^6 \end{matrix} \cdot \text{Q}^-$ 又は式 $\text{>N}^+ - \text{R}^6 \cdot \text{Q}^-$ を有する化合物を得る製造法である。ここで、化合物(I j)とは、一般式(IV a)、(V a)及び(VI a)(但しq=0)で示される化合物をいい、化合物(I k)とは、一般式(IV b)、(V b)及び(VI b)等で示される化合物をいう。また、化合物(I j)が2級アミンのとき、化合物(I j)1モルに対して、少なくとも2モルのアルキル化剤(X X)を反応させて、4級アンモニウム化合物(I k)を得る。

本反応は、化合物(I j)とその反応対応量のアルキル化剤(X X)とをジメチルホルムアミド、クロロホルム、ベンゼン、2-ブタノン、アセトン又はテトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、氷冷下乃至室温下、又は場合により加温下攪拌することにより行われる。

アルキル化剤としては、低級アルキルハライド、低級アルキルトリフレート、低級アルキルトシレート又は低級アルキルメシレート等が挙げられる。

第 10 製法



(上記式中の記号は前記と同様である。)

本製法は、A環の置換基としてアミノフェニル基を有する化合物の製法である。即ち、アミノ基を有する化合物 (1ℓ) は以下 (i)、(ii)、(iii) の方法で合成できる。

(i) ニトリルをイミデートにさせた後、アミンと縮合させる方法

ニトリル体 (1k) に塩酸ガス存在下、メタノールやエタノール等のアルコールを -40°C 乃至 0°C で作用させ、イミデートにした後、アンモニア、炭酸アンモニウム、塩化アンモニウム、酢酸アンモニウム等のアミン又はアミン塩を反応させる。溶媒としては、メタノール、エタノール、アセトン、テトラヒドロフラン等が用いられる。

(ii) ニトリルをチオアミドとさせた後、チオイミデートとし、アミンと縮合させる方法

ニトリル体 (1ℓ) にメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジ

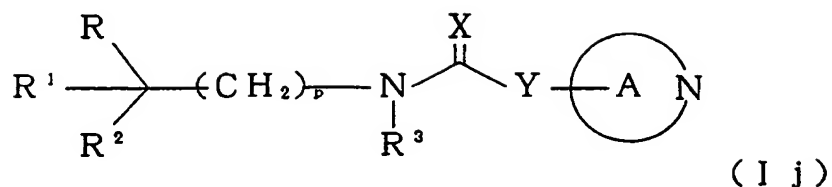
ン、ピコリン等の有機塩基存在下に硫化水素を作用させ、チオアミド体を得る。このチオアミド体は塩化水素存在下、ニトリル体 (I 1) にジチオリン酸O, O-ジエチルを作用させても得ることができる。

上記チオアミド体にヨウ化メチル、ヨウ化エチル等の低級アルキルハロゲン化物を反応させ、チオイミデート体とした後、アンモニア、炭酸アンモニウム、塩化アンモニウム、酢酸アンモニウム等のアミン又はアミン塩を反応させる。溶媒としては、メタノール、エタノール、アセトン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル等が用いられる。

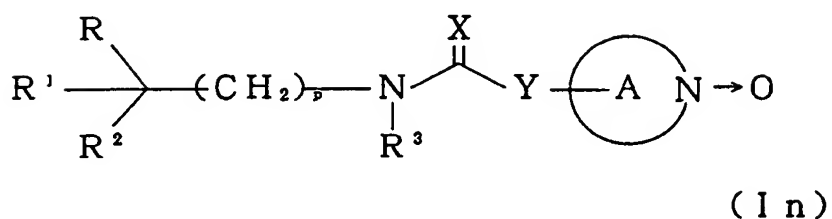
(iii) ニトリルに直接アミン、アミン塩、金属アミド、グルニヤール試薬を付加させる方法

ニトリル体 (I 1) に適当な溶媒中又は無溶媒で、アンモニア、塩化アンモニウムとアンモニア、チオシアン酸アンモニウム、チオシアン酸アルキルアンモニウム、 $\text{MeAl}(\text{Cl})\text{NH}_2$ 、 NaNH_2 、 $(\text{CH}_3)_2\text{NMgBr}$ 等の試薬を付加させることにより合成できる。溶媒としては、クロロホルム、メタノール、エタノール、アセトン、テトラヒドロフラン、トルエン、ジメチルホルムアミド等が用いられる。また、触媒として水素化ナトリウム等の塩基又は塩化アルミニウム、p-トルエンスルホン酸等の酸が反応を著しく加速させる場合がある。反応は冷却乃至室温乃至加温下で行うことができる。

第 1 1 製法



酸化



本製造法は、本発明化合物中、A環のアミンが3級アミンである化合物 (I j) を酸化することにより、N-オキシド (I n) を得るものである。

本反応は、化合物 (I j) と、その対応量あるいは過剰量の酸化剤を、クロロホルム、ジクロロメタン等の不活性溶媒、メタノール、エタノール等のアルコール、水、又はその混合溶媒中、冷却下乃至室温下、場合により加温下攪拌することにより行われる。

酸化剤としては、m-クロロ過安息香酸等の有機過酸、過ヨウ素酸ナトリウム、過酸化水素等が挙げられる。

(その他の製造法)

本発明化合物中、R¹ が置換基で置換されていてもよいヘテロ環基及びアリール基のうち、アミノ基もしくはモノ低級アルキルアミノ基で置換された低級アルキル基を有する化合物は、前記製造法の

他に、 R^7 が低級アシル基で置換されているヘテロ環基、及びアリール基である本発明化合物に対して、対応するアミンを前記第 6 製法と同様の条件下反応させることにより製造される。

本発明化合物中 R^7 がアミノフェニル基である化合物は、 R^7 がニトロフェニル基である本発明化合物より製造される。一つの製法では、 R^7 がニトロフェニル基である本発明化合物を、触媒（例えば、ラネーニッケル、パラジウム炭素、パラジウム、酸化白金又は水酸化パラジウム等）存在下、室温下乃至加温下、水素化反応させて得られる。他の製法では、 R^7 がニトロフェニル基である本発明化合物を、その反応対応量の鉄粉、スズ又は亜鉛等の金属存在下、活性溶媒中、氷冷下乃至室温下、場合により加温下、還元反応させることにより、得られる。

また、本発明化合物を製造する際、官能基の保護が必要な場合がある。その場合は、適当な脱保護の操作を加え、常法により製造できる。

このようにして製造された本発明化合物は、遊離のまま、あるいは常法による造塩処理を施し、その塩として単離・精製される。単離・精製は抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。

産業上の利用可能性

本発明化合物は、ムスカリン M_3 受容体に対して親和性及び選択性を有し、 M_3 受容体拮抗薬として、 M_3 受容体が関与する種々の疾患、殊に過敏性腸症候群、痙攣性大腸炎、及び憩室炎等の消化器疾患、慢性閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、喘息及び鼻炎等の呼吸器疾患、及び神経性頻尿、神経因性膀胱、夜尿症、不安定膀胱、膀胱癌

縮、慢性膀胱炎等の疾患における尿失禁及び頻尿等の泌尿器疾患の予防又は治療剤として有用である。

特に、本発明化合物は、心臓等に存在するM₂受容体と比較して平滑筋や腺組織等に存在するM₃受容体に対する選択性が高く、心臓等への副作用の少ないM₃受容体拮抗薬として、特に過敏性腸症候群、慢性閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、喘息、鼻炎、及び前記尿失禁並びに頻尿等の予防薬若しくは治療薬として有用性が高い。

本発明化合物のムスカリン受容体に対する親和性及び拮抗作用は、以下の試験により確認された。

ムスカリン受容体親和性試験

a. 膜標本の調製

体重200gから350g程度のWistar系雄性ラット（日本S L C）の脳皮質、心臓および顎下腺を摘出し、5倍容量の100mM 塩化ナトリウム、10mM 塩化マグネシウムを含む20mM HEPESバッファー（pH7.5、以下HEPESバッファーと略）を加えて氷冷中でホモジナイズした。これをガーゼで濾過した後、50,000×g、4℃で10分間超遠心分離を行い、沈殿をHEPESバッファーに懸濁させ、再び50,000×g、4℃で10分間超遠心分離を行った。この沈殿をHEPESバッファーに懸濁させて-80℃で保存した。以後用時に融解して試験を行った。

b. ムスカリンM₁受容体結合試験

Doodsらの方法（J. Pharmacol. Exp. Ther., 242, 257～262, 1987.）を改良して行った。脳皮質膜標本、[³H]-ピレンゼピン（Pirenzepine）および被検化合物を0.5mlのHEPESバッファー中で25℃、45分間インキュベートした後、5mlの

HEPESバッファーを加えてガラスフィルター (Whatman GF/B) で吸引濾過し、5 ml の HEPES バッファーで3回フィルターを洗浄した。フィルターに吸着した [^3H] - ピレンゼピンの放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。なお受容体非特異的な結合は、1 μM のアトロピンを添加することによって求めた。本発明化合物のムスカリン M_1 受容体に対する親和性は、Cheng and Prusoff (Biochem. Pharmacol., 22, 3099, 1973) に従って、標識リガンドである [^3H] - ピレンゼピンの結合を 50 % 抑制する被検化合物の濃度 (IC_{50}) より算出した解離定数 (K_i) で求めた。

c. ムスカリン M_2 受容体結合試験

膜標本として心臓膜標本、標識リガンドとして [^3H] - キヌクリジニル ベンジレート (quinuclidinyl benzilate) を用いた他は、上記 b のムスカリン M_1 受容体結合試験と同様の方法で行った。

d. ムスカリン M_3 受容体結合試験

膜標本として顎下腺膜標本、標識リガンドとして [^3H] - N-メチルスコポラミン (N-methylscopolamine) を用いた他は、上記 b のムスカリン M_1 受容体結合試験と同様の方法で行った。

結果：本発明化合物中、代表的化合物について上記試験結果を表 1 に示す。表 1 から明らかなように、本発明化合物 (I) は、 M_3 受容体に対して 10^{-8} 乃至 10^{-10} M の K_i 値を有し、 M_2 に比して、十数倍乃至数十倍高い結合性を有していた。

表 1

実施例No.	K _i (nM)			$\frac{M_2}{M_3}$
	M ₁ 結合 試 験	M ₂ 結合 試 験	M ₃ 結合 試 験	
1	8.8	180	8.5	21
65	9.9	160	7.6	21
73	4.8	200	6.4	31
76	4.4	89	2.8	32
84	1.0	350	6.0	58
118	—	26	2.0	13
比較化合物				
化合物 A	150	400	95	4.2
化合物 B	—	230	15	15
化合物 C	—	460	180	2.6
化合物 D	60	170	37	4.6
Atropine	0.62	0.98	0.39	2.5

化合物 A : GB. 2249093記載の化合物 (I)

化合物 B : W0 93/16048 記載の実施例 1 の化合物

化合物 C : W0 93/16048 記載の実施例 1 6 の化合物

化合物 D : 特開平 2 - 7 6 8 5 1 号記載の実施例 1 の化合物

Atropine : Merck Index (1 1 版、1 3 8 頁)

ムスカリン受容体拮抗試験 (in vivo)

a. モルモット気道収縮に対する試験

本試験法はコンゼットらの方法 (Arch. Exp. Path Pharmac. 195, 71-74, 1940) に従って行った。ハートレー系雄性モルモット (400 ~ 700g) をウレタン (1.5g/kg i. p.) により麻酔し、気管にカニ

ューレを挿入して人工呼吸器に接続した。自発呼吸を止めるため、ガラミン (2mg/kg i.v.) を投与した。気道収縮はUgo Basile社のBronchospasm Transducer を用いて測定した。メタコリン (5 μ g/kg i.v.) を投与することによって安定な気道収縮を2回惹起した後に、被検化合物を外頸静脈に留置したカテーテルより投与し、3分後に再びメタコリンによる気道収縮を惹起した。被検化合物投与前の気道収縮に対する抑制率を求め、投与前の気道収縮を50%抑制する被検化合物の用量をID₅₀値とした。

結果：代表的な化合物の値を表2に示す。本発明化合物 (I) は数 μ g/kg乃至数百 μ g/kgオーダーのID₅₀値を示した。

b. モルモット排尿圧に対する試験

本試験法はピーターソンらの方法 (J. Pharmacol. Methods, 21, 231-241, 1989.) に従って行った。ハートレイ系雌性モルモット (280 ~ 600g) をウレタン (1.5g/kg i.p.) により麻酔し、尿道開口部よりポリエチレンカテーテルを膀胱内に挿入して開口部を結紮した。カテーテルには三方活栓を接続して生理食塩水を一定速度 (毎分 400 μ l) で注入し、圧トランスデューサーで注入時の膀胱内圧を記録した。安定な排尿反射を2乃至3回得た後、外頸静脈に留置したカテーテルより被検化合物を累積的に投与して排尿反射時における膀胱内圧上昇を測定した。被検化合物投与前の排尿反射時における膀胱内圧上昇分に対する抑制率を求め、投与前の膀胱内圧上昇を50%抑制する被検化合物の用量をED₅₀値とした。

結果：代表的化合物の値を表2に示す。この結果、本発明化合物は、泌尿器疾患の治療として用いられている非選択的抗コリン剤であるOxybutynin (オキシブチニン) (Merck Index 11版, 1100頁) とほぼ同等乃至それ以上の作用を有していた。

c. ラット唾液分泌に対する試験

ウイスター系雄性ラット（6週齢）をウレタン（0.8g/kg i.p.）により麻酔した。被検化合物（対照群は溶媒）を投与し、15分後に0.8 μ mol/kgのオキシトレモリンを投与した。薬物投与はいずれも大腿静脈より行った。オキシトレモリン投与直後より5分間に分泌する唾液を回収し、その重量を測定した。対照群の分泌唾液量に対する抑制率を求め、対照群の分泌唾液量を50%抑制する被検化合物の用量をID₅₀値とした。

結果：代表的化合物の値を表2に示す。本発明化合物のID₅₀値はアトロピンより40～70倍、オキシブチニンより2～4倍低い値であった。

d. ラット散瞳に対する試験

ウイスター系雄性ラット（6乃至7週齢）に被験化合物（2ml/kg）皮下投与し、20分後の瞳孔の直径を0.5mm刻みでスコア化（0～6点）した。アトロピン10mg/kgを供した時の瞳孔の直径を最大直径（6点）とし、これを100%として求めた用量反応曲線からED₅₀値を算出した。

結果：代表的化合物の値を表2に示す。

表 2

実施 例No.	気道収縮に対す る試験ID ₅₀ (mg/kg i.v.)	排尿圧に対す る試験ID ₅₀ (mg/kg i.v.)	唾液分泌に対す る試験ID ₅₀ (mg/kg i.v.)	散瞳に対す る試験ID ₅₀ (mg/kg s.c.)
1	0.14	—	0.37	—
7	—	0.70	—	—
73	0.15	0.46	0.64	2.0
76	—	0.52	0.36	—
84	0.26	0.67	0.55	7.3
90	0.0019	0.12	0.0072	—
118	—	0.50	0.37	—
121	0.0023	0.088	—	—
Atropine	0.00080	0.066	0.0084	0.027
Oxybutynin	—	0.60	0.18	1.4

e. ラット徐脈に対する試験

本試験法はドウーズらの方法 (J. Pharmacol. Exp. Ther., 242, 257-262, 1987.) に従って行った。ウィスター系雄性ラット (12～16週齢) をペントバルビタールナトリウム (50mg/kg i. p.) により麻酔し、頸部切開後、左右迷走神経を切断した。気管にカニューレを挿入して気道を確保した後、眼窩よりステンレス棒を挿入して脊髓を破壊した。人工呼吸下 (10cc/kg で毎分50回)、直腸温を37.5℃に保ち、総頸動脈より心拍数を監視した。大腿静脈に留置針を固定し、これより薬物投与を行った。脊髓破壊後、平衡状態にするため15分間静置した後、アテノロール (10mg/kg) を投与した。再度15分間の平衡後に被検化合物を投与し、その15分後にオキシトレモリンを累積投与して心拍数の低下を測定した。対照群の用量反応曲線を10倍右方移動させる被検化合物の用量を DR_{10} とした。

結果：本発明化合物 (I) の徐脈に対する作用は十分に低く、数mg/kgの投与では観察されなかった。例えば実施例1、実施例73、84等の化合物は4.0～4.9 mg/kg投与においても徐脈に対する作用は見られなかった。一方対照化合物であるアトロピンは0.032 mg/kg、オキシブチニンは1.9 mg/kg の DR_{10} 値を示した。

上記ムスカリン M_3 拮抗作用試験 (in vivo) の結果、本発明化合物 (I) は排尿圧及び気道収縮に対して、良好なムスカリン M_3 拮抗作用を示した。また、ムスカリン M_2 受容体に関与する徐脈に対する作用は低く、アトロピンと比較して百倍以上作用が弱いものであった。従って本発明化合物 (I) はムスカリン M_3 受容体を選択的に拮抗するものであることが示された。更に、従来の抗コリン剤の有していた口渴、散瞳等の副作用も低いものであった。

本発明化合物又はその塩の一種又は二種以上を有効成分として含

有する製剤は、通常の製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他添加剤を用いて調製される。

製剤用の担体や賦形剤としては、固体又は液体状の非毒性医薬用物質が挙げられる。これらの例としては、たとえば乳糖、ステアリン酸マグネシウム、スターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコール等やその他常用のものが例示される。

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、あるいは静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮剤、吸入剤或いは膀胱内注入等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常経口投与の場合成人1日当たり0.05～100mg程度であり、これを一回で、あるいは2～4回に分けて投与する。また、症状によって静脈投与される場合は、通常成人1回当たり、0.001mg乃至10mgの範囲で1日に1回乃至複数回投与される。

本発明に於ける経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固定組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マントニール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤または丸剤は

必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート 80 等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水または無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例に基づき本発明を更に詳細に説明する。本発明化合物は下記実施例に記載の化合物に限定されるものではなく、また前記一般式（I）に示される化合物、その塩、その水和物、その溶媒和物、その幾何並びに光学異性体、結晶多形の全てを包含するもの

である。

実施例 1

ジフェニル酢酸 25.0 g 及びトリエチルアミン 13.3 g のジメチルホルムアミド 200 ml 溶液に、氷冷下ジフェニルリン酸アジド 35.8 g のジメチルホルムアミド 50 ml 溶液を滴下し、15 分間攪拌後、室温にて 17 時間攪拌した。反応液を氷水中にあげ、酢酸エチル及びトルエンの混合液で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾去し、濾液を 100 ml まで減圧濃縮した。この溶液にトルエン 500 ml を加え、200 ml まで再度減圧濃縮した後、トルエン 200 ml を加えた。

この溶液を 3 時間加熱還流した後、70℃まで冷却し、1-ベンジル-4-ピペリジノール 25.1 g を加え、再度加熱還流した。14 時間後、反応液を減圧濃縮した後、残渣をクロロホルム 500 ml に溶解し、水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝97／3）で精製することにより、1-ベンジル-4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート 40.6 g を無色固体として得た。この 1.50 g をエタノールから再結晶することにより、1-ベンジル-4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート 1.27 g を無色結晶として得た。

化学構造式は後記の表のとおりである（以下同様）。

融点 157-158℃ (EtOH)

元素分析値 (C₂₆H₂₈N₂O₂ として)

C (%)	H (%)	N (%)
-------	-------	-------

理論値 77.97 7.05 6.99

実験値 78.02 7.07 6.96

以下、実施例1と同様にしてジフェニル酢酸及び1-ベンジル-4-ピペリジノールの代わりに以下の対応する原料化合物を用い（但し無記載のものは実施例1と同じものを用いた）、実施例2乃至13の化合物を得た。

実施例2

3-キヌクリジニル N-ベンズヒドリルカルバメート・塩酸塩

原料化合物：3-キヌクリジノール

融点 244-245°C (EtOH-Et₂O)

元素分析値 (C₂₁H₂₅N₂O₂ Clとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	67.64	6.76	7.51	9.51
実験値	67.59	6.79	7.54	9.54

実施例3

3-キヌクリジニル N-(α -シクロヘキシルベンジル)カルバメート・塩酸塩

原料化合物： α -シクロヘキシルフェニル酢酸、3-キヌクリジノール

融点 234-236°C (EtOH-Et₂O)

元素分析値 (C₂₁H₃₁N₂O₂ Cl・0.25H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	65.78	8.28	7.31	9.25
実験値	65.81	8.18	7.28	9.13

実施例4

1-ベンジル-3-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート・0.5フマル酸塩

原料化合物：1-ベンジル-3-ピペリジノール

融点 153-155°C (EtOH-Et₂O)

元素分析値 (C₂₈H₃₀N₂O₄ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	73.34	6.59	6.11
実験値	73.40	6.65	6.08

実施例 5

1-ベンジル-4-ピペリジル N-(1,1-ジフェニルエチル)カルバメート・塩酸塩

原料化合物：2,2-ジフェニルプロピオン酸

融点 211-213°C (EtOH)

元素分析値 (C₂₇H₃₁N₂O₂·Cl·0.1H₂O として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	71.62	6.95	6.19	7.83
実験値	71.44	6.98	6.09	8.08

実施例 6

1-ベンジル-4-ピペリジル N-(α-シクロペンチルベンジル)カルバメート・フマル酸塩

原料化合物：α-シクロペンチルフェニル酢酸

融点 160-162°C (EtOH-CH₃CN)

元素分析値 (C₂₉H₃₆N₂O₆ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	68.48	7.13	5.51

実験値 68.44 7.14 5.53

実施例 7

1-ベンジル-4-ピペリジル N-(α -シクロヘキシルベンジル)カルバメート

原料化合物： α -シクロヘキシルフェニル酢酸

融点 161-162°C (EtOH)

元素分析値 (C₂₆H₃₄N₂O₂ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	76.81	8.43	6.89
実験値	76.57	8.44	6.87

実施例 8

1-ベンジル-4-ピペリジル N-トリチルカルバメート・フマル酸塩

原料化合物：トリフェニル酢酸

融点 115-116°C (MeOH-CH₃CN)

元素分析値 (C₃₆H₃₆N₂O₆・0.25H₂O として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	72.40	6.16	4.69
実験値	72.54	6.10	4.70

実施例 9

1-ベンジル-4-ピペリジル N-(2,2-ジフェニルエチル)カルバメート

原料化合物：3,3-ジフェニルプロピオン酸

融点 104-105°C (EtOH-hexane)

元素分析値 (C₂₇H₃₀N₂O₂・0.5H₂O として)

C (%)	H (%)	N (%)
-------	-------	-------

理論値	76.57	7.38	6.61
-----	-------	------	------

実験値	76.59	7.47	6.67
-----	-------	------	------

実施例 10

1-ベンジル-3-ピペリジルメチル N-ベンズヒドリルカルバメート・0.5フマル酸塩

原料化合物：1-ベンジル-3-ピペリジンメタノール

融点 154-156°C (EtOH)

元素分析値 ($C_{29}H_{32}N_2O_4 \cdot 0.4H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	72.60	6.89	5.84
実験値	72.64	6.84	5.83

実施例 11

1-ベンジル-4-ピペリジルメチル N-ベンズヒドリルカルバメート

原料化合物：1-ベンジル-4-ピペリジンメタノール

融点 82-83°C (Et₂O-hexane)

元素分析値 ($C_{27}H_{30}N_2O_2$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	78.23	7.29	6.76
実験値	78.34	7.38	6.76

実施例 12

1-ベンジル-3-ピロリジニル N-ベンズヒドリルカルバメート

原料化合物：1-ベンジル-3-ピロリジノール

融点 96-98°C (Et₂O-hexane)

元素分析値 ($C_{25}H_{26}N_2O_2$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	77.69	6.78	7.25
実験値	77.69	6.75	7.18

実施例 13

1-ベンズヒドリル-3-(1-ベンジル-4-ピペリジル)尿素・塩酸塩

原料化合物：4-アミノ-1-ベンジルピペリジン

融点 186-188°C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{i-Pr}_2\text{O}$)

元素分析値 ($\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{OCl}$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	71.63	6.94	9.64	8.13
実験値	71.35	6.94	9.62	7.89

実施例 14

1-ベンジル-4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート 2.00 g のジクロロエタン 20 ml 溶液に、室温下で1-クロロエチル クロロホルメート 1.00 ml を滴下し、3時間加熱還流した後、反応液を減圧濃縮した。残渣をメタノール 20 ml に溶解し、4時間加熱還流した後、溶媒を留去した。得られた残渣に4規定塩化水素の酢酸エチル溶液 3 ml を加え、溶媒を留去した。これにアセトニトリルを加え固化させた後、アセトニトリル-ジエチルエーテルから再結晶することにより、4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート・塩酸塩 1.42 g を無色結晶として得た。

融点 132-133°C ($\text{CH}_3\text{CN} - \text{Et}_2\text{O}$)

元素分析値 ($\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl} \cdot 1.2\text{H}_2\text{O}$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	61.93	6.95	7.60	9.62

実験値 62.01 6.67 7.70 9.85

実施例 15

4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート・塩酸塩 1.51 g のアセトニトリル 30 ml 溶液に、室温にて 3, 4-メチレンジオキシフェネチルブロミド 1.00 g、及び無水炭酸カリウム 1.80 g を加えた後、4.5 時間加熱還流した。空冷後、炭酸カリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝98／2）で精製し、得られた無色固体をアセトニトリル－ジエチルエーテルから再結晶することにより、1-（3, 4-メチレンジオキシフェネチル）-4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート 0.38 g を無色結晶として得た。

融点 132－133℃（CH₃CN－Et₂O）

元素分析値（C₂₈H₃₀N₂O₄ として）

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	73.34	6.59	6.11
実験値	73.40	6.61	6.09

以下、実施例 15 と同様にして、3, 4-メチレンジオキシフェネチルブロミドの代わりに以下の対応する原料化合物を用い、実施例 16 乃至 52 の化合物を得た。

実施例 16

1-（3-フルオロベンジル）-4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート

原料化合物：3-フルオロベンジルブロミド

融点 115－117℃（CH₃CN）

元素分析値（C₂₆H₂₇N₂O₂F として）

	C (%)	H (%)	N (%)	F (%)
理論値	74.62	6.50	6.69	4.54
実験値	74.66	6.64	6.77	4.45

実施例 17

1-(2-クロロベンジル)-4-ピペリジル N-ベンズヒド
リルカルバメート

原料化合物：2-クロロベンジルクロリド

融点 118-119°C (CH₃CN)

元素分析値 (C₂₆H₂₇N₂O₂Cl として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	71.80	6.26	6.44	8.15
実験値	71.70	6.29	6.52	8.15

実施例 18

1-(3-クロロベンジル)-4-ピペリジル N-ベンズヒド
リルカルバメート・シュウ酸塩

原料化合物：3-クロロベンジルブロミド

融点 203-204°C (CH₃CN)

元素分析値 (C₂₈H₂₉N₂O₆Cl として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	64.06	5.57	5.34	6.75
実験値	63.80	5.52	5.36	6.86

実施例 19

1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジル N-ベンズヒド
リルカルバメート

原料化合物：4-クロロベンジルブロミド

融点 139-140°C (CH₃CN)

元素分析値 ($C_{26}H_{27}N_2O_2Cl$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	71.80	6.26	6.44	8.15
実験値	71.78	6.22	6.48	8.28

実施例 20

1-(3,4-ジクロロベンジル)-4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート

原料化合物: 3,4-ジクロロベンジルクロリド

融点 144°C (CH_3CN)

元素分析値 ($C_{26}H_{26}N_2O_2Cl_2$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	66.53	5.58	5.97	15.11
実験値	66.57	5.53	5.98	15.15

実施例 21

1-(4-トリフルオロメチルベンジル)-4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート

原料化合物: 4-トリフルオロメチルベンジルブロミド

融点 106-107°C (CH_3CN)

元素分析値 ($C_{27}H_{27}N_2O_2F_3$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	F (%)
理論値	69.22	5.81	5.98	12.16
実験値	69.09	5.78	5.97	12.19

実施例 22

1-(3-トリフルオロメチルベンジル)-4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート

原料化合物: 3-トリフルオロメチルベンジルブロミド

融点 93°C (CH₃CN-i-Pr₂O)

元素分析値 (C₂₇H₂₇N₂O₂F₃ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	F (%)
理論値	69.22	5.81	5.98	12.16
実験値	69.26	5.86	6.02	12.09

実施例 23

1-(2-メチルベンジル)-4-ピペリジル N-ベンズヒド
リルカルバメート

原料化合物: α-ブローモ-ο-キシレン

融点 133-134°C (CH₃CN)

元素分析値 (C₂₇H₃₀N₂O₂ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	78.23	7.29	6.76
実験値	78.33	7.33	6.74

実施例 24

1-(3-メチルベンジル)-4-ピペリジル N-ベンズヒド
リルカルバメート

原料化合物: α-ブローモ-m-キシレン

融点 92-93°C (AcOEt-hexane)

元素分析値 (C₂₇H₃₀N₂O₂ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	78.23	7.29	6.76
実験値	78.27	7.31	6.75

実施例 25

1-(4-メチルベンジル)-4-ピペリジル N-ベンズヒド
リルカルバメート

原料化合物： α -ブロモ-p-キシレン

融点 155-156°C (CH₃CN)

元素分析値 (C₂₇H₃₀N₂O₂ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	78.23	7.29	6.76
実験値	78.25	7.36	6.78

実施例 26

1-(3-メトキシベンジル)-4-ピペリジル N-ベンズヒドрилカルバメート

原料化合物：3-メトキシベンジルクロリド

融点 96-97°C (AcOEt-hexane)

元素分析値 (C₂₇H₃₀N₂O₃ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	75.32	7.02	6.51
実験値	75.22	7.12	6.51

実施例 27

1-(4-メトキシベンジル)-4-ピペリジル N-ベンズヒドрилカルバメート

原料化合物：4-メトキシベンジルクロリド

融点 145-146°C (CH₃CN)

元素分析値 (C₂₇H₃₀N₂O₃ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	75.32	7.02	6.51
実験値	75.30	7.04	6.56

実施例 28

1-フェネチル-4-ピペリジル N-ベンズヒドрилカルバメ

ート

原料化合物：フェネチルブロミド

融点 134°C (CH₃CN)

元素分析値 (C₂₇H₃₀N₂O₂ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	78.23	7.29	6.76
実験値	78.34	7.38	6.75

実施例 29

1-メチル-4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート

原料化合物：メチルヨージド

融点 134-135°C (CH₃CN-CHCl₃)

元素分析値 (C₂₀H₂₄N₂O₂ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	74.05	7.46	8.63
実験値	73.83	7.44	8.55

実施例 30

1-プロピル-4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート

原料化合物：n-プロピルヨージド

融点 98-100°C (CH₃CN)

元素分析値 (C₂₂H₂₈N₂O₂ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	74.97	8.01	7.95
実験値	75.07	8.06	7.93

実施例 31

1-イソブチル-4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメ

ート

原料化合物：イソブチルヨード

融点 108-109°C (CH₃CN)元素分析値 (C₂₃H₃₀N₂O₂ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	75.38	8.25	7.64
実験値	75.05	8.29	7.62

実施例 3 2

1-ペンチル-4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート

原料化合物：n-アミルヨード

融点 81°C (CH₃CN)元素分析値 (C₂₄H₃₂N₂O₂ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	75.75	8.48	7.36
実験値	75.63	8.55	7.32

実施例 3 3

1-シクロヘキシルメチル-4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート

原料化合物：シクロヘキシルメチルブロミド

融点 120°C (CH₃CN)元素分析値 (C₂₆H₃₄N₂O₂ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	76.81	8.43	6.89
実験値	76.88	8.45	6.85

実施例 3 4

1-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]-4-ピペリジル
N-ベンズヒドリルカルバメート・0.5フマル酸塩

原料化合物：2-(2-クロロエトキシ)エタノール

融点 149-151°C (CH₃CN)

元素分析値 (C₂₅H₃₂N₂O₆・0.5H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	64.50	7.14	6.02
実験値	64.19	6.79	5.83

実施例 35

1-シンナミル-4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート・シュウ酸塩

原料化合物：シンナミルブロミド

融点 182°C (Et₂O-CHCl₃)

元素分析値 (C₃₀H₃₂N₂O₆・0.25H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	69.15	6.29	5.38
実験値	69.15	6.20	5.38

実施例 36

1-(2-プロピニル)-4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート

原料化合物：プロパルギルブロミド

融点 145°C (i-PrOH)

元素分析値 (C₂₂H₂₄N₂O₂・0.2H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	75.06	6.99	7.96
実験値	75.28	6.92	7.93

実施例 3 7

1 - (2 - ピリジルメチル) - 4 - ピペリジル N - ベンズヒド
リルカルバメート

原料化合物 : 2 - (クロロメチル) ピリジン・塩酸塩

融点 121 - 122°C (CH₃CN)

元素分析値 (C₂₅H₂₇N₃O₂ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	74.79	6.78	10.47
実験値	74.97	6.80	10.45

実施例 3 8

1 - (3 - ピリジルメチル) - 4 - ピペリジル N - ベンズヒド
リルカルバメート

原料化合物 : 3 - (クロロメチル) ピリジン・塩酸塩

融点 140 - 141°C (CH₃CN)

元素分析値 (C₂₅H₂₇N₃O₂ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	74.79	6.78	10.47
実験値	74.90	6.82	10.45

実施例 3 9

1 - (4 - ピリジルメチル) - 4 - ピペリジル N - ベンズヒド
リルカルバメート

原料化合物 : 4 - (クロロメチル) ピリジン・塩酸塩

融点 162 - 163°C (CH₃CN)

元素分析値 (C₂₅H₂₇N₃O₂ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	74.79	6.78	10.47

実験値 74.75 6.84 10.34

実施例 40

1-(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート

原料化合物：(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)クロリド

融点 246-247°C (EtOH)

元素分析値 (C₂₇H₂₈N₄O₂ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	73.61	6.41	12.72
実験値	73.46	6.36	12.73

実施例 41

1-(2-ニトロベンジル)-4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート

原料化合物：2-ニトロベンジルブロミド

融点 113-114°C (AcOEt-hexane)

元素分析値 (C₂₆H₂₇N₃O₄ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	70.10	6.11	9.43
実験値	70.16	6.18	9.49

実施例 42

1-(4-ニトロベンジル)-4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート

原料化合物：4-ニトロベンジルブロミド

融点 125-126°C (EtOH)

元素分析値 (C₂₆H₂₇N₃O₄ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	70.10	6.11	9.43
実験値	70.26	6.23	9.49

実施例 4 3

1 - (2 - キノリルメチル) - 4 - ピペリジル N - ベンズヒド
リルカルバメート

原料化合物 : 2 - (クロロメチル) キノリン・塩酸塩

融点 118 - 120°C (CH₃CN - Et₂O - hexane)

元素分析値 (C₂₃H₂₃N₃O₂ · 0.5H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	75.63	6.57	9.12
実験値	75.89	6.62	9.13

実施例 4 4

1 - (1 - ナフチルメチル) - 4 - ピペリジル N - ベンズヒド
リルカルバメート

原料化合物 : 1 - (クロロメチル) ナフタレン

融点 149 - 150°C (CH₃CN)

元素分析値 (C₃₀H₃₀N₂O₂として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	79.97	6.71	6.22
実験値	79.99	6.78	6.21

実施例 4 5

1 - (2 - ナフチルメチル) - 4 - ピペリジル N - ベンズヒド
リルカルバメート・フマル酸塩

原料化合物 : 2 - (ブロモメチル) ナフタレン

融点 164 - 165°C (MeOH - CH₃CN)

元素分析値 ($C_{34}H_{34}N_2O_8$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	72.07	6.05	4.94
実験値	72.00	6.03	4.92

実施例 4 6

1 - (3 - ニトロベンジル) - 4 - ピペリジル N - ベンズヒド
リルカルバメート・塩酸塩

原料化合物 : 3 - ニトロベンジルクロリド

融点 150°C ($CH_3CN-i-Pr_2O$)

元素分析値 ($C_{26}H_{28}N_3O_4Cl$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	64.79	5.86	8.72	7.36
実験値	64.78	5.89	8.75	7.25

実施例 4 7

1 - (3 - シアノベンジル) - 4 - ピペリジル N - ベンズヒド
リルカルバメート・塩酸塩

原料化合物 : 3 - シアノベンジルブロミド

融点 184 - 186°C (CH_3CN)

元素分析値 ($C_{27}H_{28}N_3O_2Cl \cdot 0.2H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	69.65	6.15	9.03	7.61
実験値	69.68	6.08	9.05	7.38

実施例 4 8

1 - (2 - ピラジニルメチル) - 4 - ピペリジル N - ベンズヒ
ドリルカルバメート・塩酸塩

原料化合物 : 2 - (ブロモメチル) ピラジン

融点 105-112°C (CH₃CN)

元素分析値 (C₂₄H₂₇N₄O₂Cl · H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	63.08	6.40	12.26	7.76
実験値	62.87	6.30	12.31	7.98

実施例 49

1-(4-ビフェニルメチル)-4-ピペリジル N-ベンズ
ヒドリルカルバメート・シュウ酸塩

原料化合物: 4-(クロロメチル)ビフェニル

融点 203-204°C (CH₃CN)

元素分析値 (C₃₄H₃₄N₂O₆として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	72.07	6.05	4.94
実験値	71.95	5.96	4.88

実施例 50

1-(3,4-ジメチルベンジル)-4-ピペリジル N-ベン
ズヒドリルカルバメート・シュウ酸塩

原料化合物: 3,4-ジメチルベンジルクロリド

融点 178-180°C (CH₃CN-Et₂O)

元素分析値 (C₃₀H₃₄N₂O₆として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	69.48	6.61	5.40
実験値	69.49	6.53	5.35

実施例 51

1-(2,3-ジメチルベンジル)-4-ピペリジル N-ベン
ズヒドリルカルバメート・シュウ酸塩

原料化合物：2, 3-ジメチルベンジルクロリド

融点 125-128°C (CH₃CN-Et₂O)

元素分析値 (C₃₀H₃₄N₂O₆ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	69.48	6.61	5.40
実験値	69.22	6.61	5.30

実施例 5 2

1-(3-ブロモベンジル)-4-ピペリジル N-ベンズヒド
リルカルバメート・シュウ酸塩

原料化合物：3-ブロモベンジルブロミド

理化学的性状：

融点 197-199°C (CH₃CN-THF)

元素分析値 (C₂₈H₂₉N₂O₆Br として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Br (%)
理論値	59.06	5.13	4.92	14.03
実験値	59.17	5.22	4.78	13.66

実施例 5 3

4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート・塩酸塩 0.
80 g、2-フルアルデヒド 0.22 g の 1, 2-ジクロロエタン
懸濁液 10 ml に、アルゴン気流下、室温にてトリアセトキシ水素
化ホウ素ナトリウム 1.54 g を少量ずつ加え、室温にて 4 時間攪
拌した。反応液に飽和食塩水、次いで飽和炭酸水素ナトリウム水溶
液を加え、pH 9 とし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を、飽
和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧
下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(クロロホルム/メタノール=100/1) で精製することにより、

1-フルフリル-4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート 0.79 g を無色固体として得た。

1-フルフリル-4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート 0.40 g をメタノール 10 ml に溶解し、フマル酸 0.11 g を加え、減圧下濃縮後、アセトニトリル-エーテルより再結晶し、1-フルフリル-4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート・フマル酸塩 0.43 g を無色針状晶として得た。

融点 195-196°C (CH₃CN-Et₂O)

元素分析値 (C₂₈H₃₀N₂O₇ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	66.39	5.97	5.53
実験値	66.24	6.03	5.50

以下、実施例 53 と同様にして 2-フルアルデヒドの代わりに以下の対応する原料化合物を用い、実施例 54 乃至 61 の化合物を得た。

実施例 54

1-(3-フリルメチル)-4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート・フマル酸塩

原料化合物：3-フルアルデヒド

融点 185-186°C (MeOH-CH₃CN)

元素分析値 (C₂₈H₃₀N₂O₇ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	66.39	5.97	5.53
実験値	66.41	5.97	5.63

実施例 55

1-(3,4-メチレンジオキシベンジル)-4-ピペリジル

N-ベンズヒドリルカルバメート

原料化合物：ピペロナール

融点 119-120°C (CH₃CN)

元素分析値 (C₂₇H₂₈N₂O₄ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	72.95	6.35	6.30
実験値	72.65	6.51	6.25

実施例 5 6

1-(4-ジメチルアミノベンジル)-4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート・2塩酸塩

原料化合物：4-ジメチルアミノベンズアルデヒド

融点 162-167°C (EtOH-Et₂O)

元素分析値 (C₂₈H₃₅N₃O₂Cl₂・0.75H₂O として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	63.45	6.94	7.93	13.38
実験値	63.43	6.82	7.99	13.19

実施例 5 7

1-(4-ヒドロキシベンジル)-4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート・フマル酸塩

原料化合物：4-ヒドロキシベンズアルデヒド

融点 156-157°C (MeOH-CH₃CN)

元素分析値 (C₃₀H₃₂N₂O₇ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	67.66	6.06	5.26
実験値	67.38	6.06	5.25

実施例 5 8

1 - (4 - エトキシベンジル) - 4 - ピペリジル N - ベンズヒ
ドрилカルバメート・フマル酸塩

原料化合物：4 - エトキシベンズアルデヒド

融点 108 - 109°C (MeOH - CH₃CN)

元素分析値 (C₃₂H₃₆N₂O₇ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	67.87	6.61	5.11
実験値	68.12	6.41	5.00

実施例 59

1 - (4 - メチルチオベンジル) - 4 - ピペリジル N - ベンズ
ヒドрилカルバメート・フマル酸塩

原料化合物：4 - (メチルチオ) ベンズアルデヒド

融点 218 - 220°C (EtOH - Et₂O)

元素分析値 (C₃₁H₃₄N₂O₆S として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	66.17	6.09	4.98	5.70
実験値	65.78	5.87	5.01	5.69

実施例 60

1 - [4 - (メチルスルフィニル) ベンジル] - 4 - ピペリジル
N - ベンズヒドрилカルバメート・フマル酸塩

原料化合物：4 - (メチルスルフィニル) ベンズアルデヒド

融点 175 - 176°C (EtOH - CH₃CN)

元素分析値 (C₃₁H₃₄N₂O₇S として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	64.34	5.92	4.84	5.54
実験値	64.23	5.97	4.80	5.70

実施例 6 1

1 - [4 - (メチルスルホニル) ベンジル] - 4 - ピペリジル
N-ベンズヒドリルカルバメート・フマル酸塩

原料化合物：4 - (メチルスルホニル) ベンズアルデヒド

理化学的性状：

融点 181 - 182°C (EtOH-CH₃CN)

元素分析値 (C₃₁H₃₄N₂O₈S · 0.75H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	61.22	5.88	4.61	5.27
実験値	61.25	5.64	4.44	5.29

実施例 6 2

4 - ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート・塩酸塩 1.00 g 及びトリエチルアミン 0.29 g のエタノール 15 ml 溶液に 2 - チオフェンカルバルデヒド 0.36 g を加え、室温にて 1 時間攪拌した後、水素化ホウ素ナトリウム 0.13 g を加え、さらに一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣に水 50 ml を加え酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール = 19 / 1）で精製することにより、1 - (2 - テニル) - 4 - ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート 0.36 g を無色油状物として得た。

1 - (2 - テニル) - 4 - ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート 0.36 g をエタノールに溶解し、フマル酸 0.10 g を加えた後、溶媒を減圧留去し、得られた無色固体をクロロホルムから再結晶することにより、1 - (2 - テニル) - 4 - ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート・フマル酸塩 0.29 g を無色結

晶として得た。

融点 190-191°C (CHCl₃)

元素分析値 (C₂₈H₃₀N₂O₆S · 0.25 H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	63.80	5.83	5.31	6.08
実験値	63.53	5.65	5.17	6.08

実施例 63

1) 水素化ナトリウム (60%) をアルゴン気流下、ヘキサンで洗浄し、エチレングリコールジメチルエーテル 30 ml を加え、氷冷下、エチル ジエチルホスホノアセテート 4.93 g のエチレングリコールジメチルエーテル溶液 20 ml を滴下した。氷冷下 10 分間攪拌した後、1-ベンジル-4-ピペリドン 3.79 g のエチレングリコールジメチルエーテル溶液 15 ml を滴下した。反応液を室温にて 1 時間攪拌した後、氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、エチル (1-ベンジル-4-ピペリジリデン) アセテートの粗製物 5.14 g を黄色油状物として得た。

質量分析値 (m/z) : (EI) 259 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃、TMS 内部標準)

δ : 1.26 (3H, t, J = 7.2 Hz),
 2.20-2.65 (6H, m),
 2.98 (2H, t, J = 5.9 Hz),
 3.52 (2H, s),
 4.14 (2H, q, J = 7.2 Hz),
 5.63 (1H, s),

7. 30-7. 50 (5H, m)

2) エチル (1-ベンジル-4-ピペリジリデン) アセテート 5. 14 g をエタノール 100 ml に溶解し、10%パラジウム-炭素 0. 50 g 存在下、常温常圧の水素雰囲気下 20 分間攪拌した。触媒を減圧濾去し、溶媒を減圧留去し、得られた残渣に、20%水酸化カリウム水溶液 20 ml、エタノール 40 ml を加え、室温にて一晩攪拌した。エタノールを減圧下留去し、1規定塩酸を用い中和し、クロロホルムで洗浄した。得られた水層を減圧下濃縮し、残渣にクロロホルム-エタノールを加え、不溶物を濾去した後、減圧下溶媒を留去することにより、1-ベンジル-4-ピペリジル酢酸の粗製物 3. 52 g を得た。これにベンズヒドリルアミン 2. 38 g、ジメチルホルムアミド 50 ml を加え、氷冷下ジフェニルリン酸アジド 4. 57 g のジメチルホルムアミド溶液 5 ml、トリエチルアミン 1. 68 g のジメチルホルムアミド溶液 5 ml を順に滴下し、室温にて一晩攪拌した。

反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチル-トルエン (1:1) の混液で抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=50/1) で精製することにより、N-ベンズヒドリル-2-(1-ベンジル-4-ピペリジル) アセトアミド 2. 84 g を得た。このうち 500 mg を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することにより、N-ベンズヒドリル-2-(1-ベンジル-4-ピペリジル) アセトアミド 250 mg を無色針状晶として得た。

融点 124-125°C (AcOEt-hexane)

元素分析値 ($C_{27}H_{30}N_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	81.37	7.59	7.03
実験値	81.21	7.69	6.98

実施例 6 4

ベンズヒドリルイソチオシアネート 5.00 g 及び 4-アミノ-1-ベンジルピペリジン 4.20 g のジクロロエタン 50 ml 溶液を 70℃ で 9 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 19/1) で精製し、さらにジエチルエーテル-ヘキサンから再結晶することにより 1-ベンズヒドリル-3-(1-ベンジル-4-ピペリジル) チオ尿素 7.09 g を無色結晶として得た。

融点 137-139℃ (Et₂O-hexane)

元素分析値 ($C_{26}H_{29}N_3S \cdot 0.25H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	74.33	7.08	10.00	7.63
実験値	74.43	7.21	9.75	7.50

実施例 6 5

1-(4-ニトロベンジル)-4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート 1.00 g をエタノール 10 ml 及びメタノール 10 ml の混合溶媒に溶解し、ラネーニッケル存在下、水素雰囲気中、接触還元を行った。ラネーニッケルを濾去後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 49/1) で精製することにより、1-(4-アミノベンジル)-4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート 0.80 g を淡黄色油状物として得た。

1-(4-アミノベンジル)-4-ピペリジル N-ベンズヒド
リルカルバメート 0.80 g をエタノール 10 ml に溶解し、フマ
ル酸 0.22 g を加えた後、溶媒を減圧留去して得られた淡黄色固
体をアセトニトリルから再結晶することにより 1-(4-アミノ
ベンジル)-4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート・
フマル酸塩 0.70 g を淡黄色結晶として得た。

融点 179-180°C (CH₃CN)

元素分析値 (C₃₀H₃₃N₃O₆ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	67.78	6.26	7.90
実験値	67.53	6.30	7.87

実施例 65 と同様にして以下の化合物を得た。

実施例 66

1-(2-アミノベンジル)-4-ピペリジル N-ベンズヒド
リルカルバメート

原料化合物: 1-(2-ニトロベンジル)-4-ピペリジル N-
ベンズヒドリルカルバメート

融点 178-179°C (AcOEt-hexane)

元素分析値 (C₂₆H₂₉N₃O₂ · 0.2H₂O として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	74.51	7.07	10.03
実験値	74.52	7.02	9.95

実施例 67

4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート 1.07 g の
ジクロロメタン 10 ml 溶液に、室温下トリフェニルビスムチン 1
.82 g 及び無水酢酸銅 0.31 g を加え、18 時間攪拌した。反

応液を濾過後、濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝3／2）で精製することにより、1-フェニル-4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート 0.78 g を無色固体として得た。

これをメタノール 10 ml に溶解し、シュウ酸 0.18 g を加えた後、溶液を減圧濃縮して得られた無色固体を、アセトニトリル-ジエチルエーテルから再結晶することにより、1-フェニル-4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート・シュウ酸塩 0.44 g を無色結晶として得た。

融点 153°C (CH₃CN-Et₂O)

元素分析値 (C₂₇H₂₈N₂O₆ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	68.05	5.92	5.88
実験値	67.94	5.99	5.88

実施例 68

1-(3-ニトロベンジル)-4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート 2.50 g をエタノール 100 ml 及びメタノール 10 ml の混合溶媒に溶解し、ラネーニッケル存在下、水素雰囲気中、接触還元を行った。ラネーニッケルを濾去後、溶媒を減圧留去し、1-(3-アミノベンジル)-4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート 2.60 g を粗精製物として得た。1-(3-アミノベンジル)-4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート 1.20 g の塩化メチレン 10 ml 溶液に、トリエチルアミン 1.38 ml 及び塩化アセチル 0.35 ml を滴下し、室温にて 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。

得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで

乾燥した後、溶媒を減圧留去し、1-(3-アセタミドベンジル)-4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート 1.50 g を粗精製物として得た。これをメタノール 10 ml に溶解し、シュウ酸 0.28 g を加えた後、溶媒を減圧濃縮して、得られた淡黄色固体をエタノール-アセトニトリルから再結晶することにより 1-(3-アセタミドベンジル)-4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート・シュウ酸塩 0.83 g を淡黄色固体として得た。

融点 123-126°C (EtOH-CH₃CN)

元素分析値 (C₃₀H₃₃N₃O₇・0.5H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	64.74	6.16	7.55
実験値	64.91	6.01	7.53

以下、実施例 68 と同様にして実施例 69 の化合物を得た。

実施例 69

1-[3-(メタンスルホンアミド)ベンジル]-4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート・シュウ酸塩

原料化合物：メタンスルホニルクロリド

理化学的性状：

融点 115-119°C (CH₃CN)

元素分析値 (C₂₉H₃₃N₃O₈S・H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	57.89	5.86	6.98	5.33
実験値	58.27	5.62	6.99	5.40

実施例 70

1) N-ベンズヒドリル-N-メチルアミン 2.60 g、トリエチルアミン 1.47 g のジクロロメタン溶液 50 ml に、氷冷下、ク

クロギ酸エチル 1. 50 g を滴下し、室温にて 4 日間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝50／1）で精製することによりエチル N-ベンズヒドリル-N-メチルカルバメート 2. 56 g を無色油状物として得た。

質量分析値 (m/z) : (FAB) 270 ($M^+ + 1$)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃、TMS 内部標準)

δ : 1. 26 (3H, t, $J = 7.2$ Hz),

2. 72 (3H, s),

4. 20 (2H, q, $J = 7.2$ Hz),

6. 66 (1H, s),

7. 10-7. 50 (10H, m)

2) 1-ベンジル-4-ピペリジノール 1. 99 g のメタノール溶液 50 ml に 4. 8 規定ナトリウムメトキシド-メタノール溶液 2. 0 ml を加え、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣にエチル N-ベンズヒドリル-N-メチルカルバメート 1. 99 g のトルエン溶液 70 ml および 1-ベンジル-4-ピペリジノール 1. 99 g を加え、24 時間 150 °C にて生成するエタノールを除きながら攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝50／1）で精製することにより、1-ベンジル-4-ピペリジル N-ベンズヒドリル-N-メチルカルバメー

ト 3. 30 g を黄色油状物として得た。このうち 0.53 g をメタノール 20 ml に溶解し、フマル酸 129 mg を加え、溶媒を減圧下留去した後、メタノール-アセトニトリルから再結晶を行い、1-ベンジル-4-ピペリジル N-ベンズヒドリル-N-メチルカルバメート・フマル酸塩 0.41 g を無色針状晶として得た。

融点 162-164°C (MeOH-CH₃CN)

元素分析値 (C₃₁H₃₄N₂O₆ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	70.17	6.46	5.28
実験値	69.93	6.50	5.24

実施例 71

1) トリフェニルホスフィン 15.74 g のテトラヒドロフラン溶液 120 ml にアルゴン気流中、氷冷下、ジエチル アゾジカルボキシレート 9.45 ml を 10 分間で滴下し、45 分間攪拌した。反応液に 1-ベンジル-4-ピペリジノール 5.98 g のテトラヒドロフラン溶液 50 ml、チオ酢酸 3.2 ml を順に滴下し、室温にて 4 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ酢酸エチルを加え、1% 塩酸水で抽出した。得られた水層を炭酸水素ナトリウムで pH 9 とした後、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製することにより、S-(1-ベンジル-4-ピペリジル) チオアセテート 2.77 g を淡黄色固体として得た。

質量分析値 (m/z) : (FAB) 250 (M⁺+1)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 1.40-2.40 (7H, m),

2. 29 (3H, s),

2. 60 - 2. 90 (2H, m),

3. 48 (2H, s),

7. 20 - 7. 40 (5H, m)

2) S - (1 - ベンジル - 4 - ピペリジル) チオアセテート 2. 75 g に脱気した 0. 2 規定水酸化カリウム - エタノール溶液を加え、アルゴンを吹き込みながら室温にて、1 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去することにより 1 - ベンジル - 4 - ピペリジンチオールを粗製物として 2. 30 g 得た。これにトルエン 20 ml を加え、ジフェニル酢酸 1. 91 g より得られるジフェニルイソシアネートのトルエン溶液 30 ml を加え 5 日間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、析出した結晶を濾取し、S - (1 - ベンジル - 4 - ピペリジル) N - ベンズヒドリルチオカルバメート 2. 51 g を無色針状晶として得た。

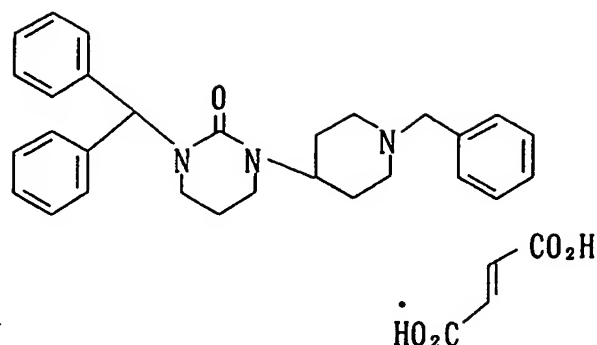
このうち 500 mg をメタノール 30 ml に溶解し、フマル酸 133 mg を加え、減圧下溶媒を留去した後、エタノール - ジエチルエーテルから再結晶することにより、S - (1 - ベンジル - 4 - ピペリジル) N - ベンズヒドリルチオカルバメート・フマル酸塩 600 mg を無色針状晶として得た。

融点 115 - 116 °C (EtOH - Et₂O)

元素分析値 (C₃₀H₃₂N₂O₅S として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	67. 65	6. 06	5. 26	6. 02
実験値	67. 70	6. 03	5. 28	6. 05

実施例 7 2



1) N-ベンズヒドрилアクリルアミド 9.85 g 及び 4-アミノ-1-ベンジルピペリジン 7.70 g のトルエン 100 ml 溶液を 100℃で一晩攪拌した後、反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝19／1）で精製することにより、N-ベンズヒドリル-3-[(1-ベンジル-4-ピペリジル)アミノ]プロピオンアミド 12.20 g を赤褐色油状物として得た。

N-ベンズヒドリル-3-[(1-ベンジル-4-ピペリジル)アミノ]プロピオンアミド 0.85 g をエタノール 5 ml に溶解し、4 規定塩化水素-酢酸エチル溶液 2 ml で処理し、得られた無色固体をエタノールから再結晶することにより、N-ベンズヒドリル-3-[(1-ベンジル-4-ピペリジル)アミノ]プロピオンアミド・2 塩酸塩 0.65 g を無色針状晶として得た。

融点 235-240℃（分解）（EtOH）

元素分析値（ $C_{28}H_{35}N_3OCl_2 \cdot 0.5H_2O$ として）

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	66.01	7.12	8.25	13.92

実験値 66.30 7.04 8.36 13.93

2) アルゴン気流中、水素化リチウムアルミニウム 3.00 g のテトラヒドロフラン 100 ml 懸濁液に、N-ベンズヒドリル-3-[(1-ベンジル-4-ピペリジル) アミノ] プロピオンアミド 10.50 g のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液を室温にて 30 分で滴下し、さらに一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20 ml を徐々に加えた後、反応液をセライトを用いて濾過し、濾液を減圧濃縮した。

残渣に水 100 ml を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 19/1) で精製することにより、N-ベンズヒドリル-N'-(1-ベンジル-4-ピペリジル) トリメチレンジアミン 5.72 g を淡褐色油状物として得た。

質量分析値 (m/z) : (FAB) 414 ($M^+ + 1$)、167, 91

核磁気共鳴スペクトル (CDC1₃, TMS 内部標準)

δ : 1.34 - 1.44 (2H, m),
 1.65 - 1.74 (2H, m),
 1.78 - 2.14 (6H, m),
 2.40 - 2.47 (1H, m),
 2.63 (2H, t, $J = 7 \text{ Hz}$),
 2.71 (2H, t, $J = 7 \text{ Hz}$),
 2.83 (2H, d, $J = 12 \text{ Hz}$),
 3.48 (2H, s),
 4.79 (1H, s),

7. 16 - 7. 40 (15H, m)

3) N-ベンズヒドリル-N' - (1-ベンジル-4-ピペリジル) トリメチレンジアミン 4. 70 g 及びトリエチルアミン 7. 30 g のジクロロメタン 50 ml 溶液に氷冷下、トリホスゲン 1. 12 g を加え 45 分攪拌した後再びトリホスゲン 1. 12 g を加え室温にて一晩攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 200 ml を加え、クロロホルムで抽出後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 49/1) で精製することにより 1-ベンズヒドリル-3-(1-ベンジル-4-ピペリジル)-2-オキソヘキサヒドロピリミジン 0. 93 g を黄色油状物として得た。

1-ベンズヒドリル-3-(1-ベンジル-4-ピペリジル)-2-オキソヘキサヒドロピリミジン 0. 93 g をエタノール 20 ml に溶解し、フマル酸 0. 24 g を加えた後、溶媒を減圧留去し得られた無色固体をエタノール-アセトニトリルから再結晶することにより、1-ベンズヒドリル-3-(1-ベンジル-4-ピペリジル)-2-オキソヘキサヒドロピリミジン・フマル酸塩 0. 40 g を無色結晶として得た。

融点 118 - 120 °C (EtOH-CH₃CN)

元素分析値 (C₃₂H₃₇N₃O₅ · 1. 2H₂O として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	68. 66	6. 88	7. 28
実験値	68. 80	6. 81	7. 48

実施例 73

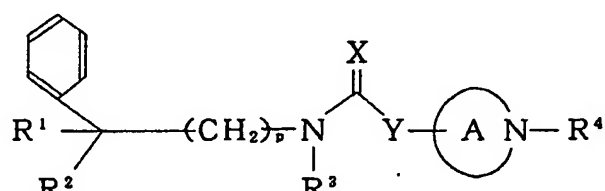


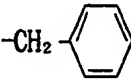






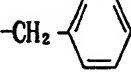
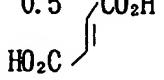


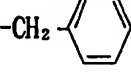


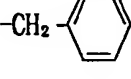
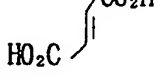


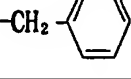



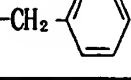
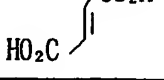


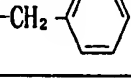


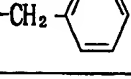
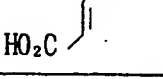
1-(3-ニトロベンジル)-4-ピペリジル N-ベンズヒド

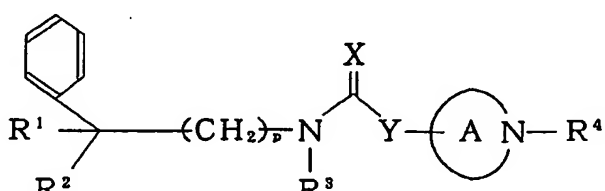













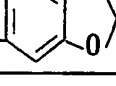


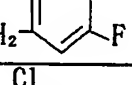





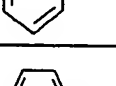


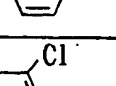

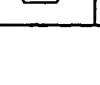
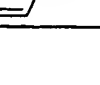
リルカルバメート 2.50 g をエタノール 100 ml 及びメタノール 100 ml の混合溶媒に溶解し、ラネーニッケル存在下、水素雰囲気中接触還元を行った。ラネーニッケルを濾去後、溶媒を減圧留去し得られた残渣をジエチルエーテルで固化させることにより、粗精製 1-(3-アミノベンジル)-4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート 2.40 g を得た。この 0.60 g をエタノールに溶解し、4 規定塩化水素の酢酸エチル溶液 2 ml を加えた後、溶媒を減圧留去し得られた残渣をアセトニトリル-ジエチルエーテルから再結晶することにより、1-(3-アミノベンジル)-4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート・2 塩酸塩 0.23 g を淡黄色結晶として得た。

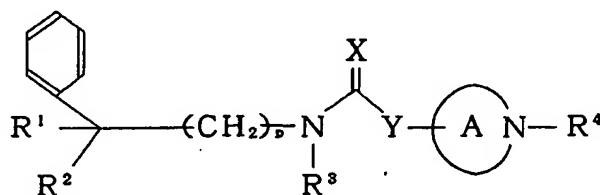
融点 215-222°C ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{Et}_2\text{O}$)

元素分析値 ($\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	63.47	6.43	8.54	14.41
実験値	63.35	6.42	8.51	14.64

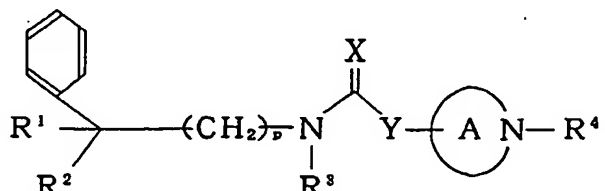


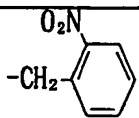


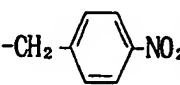


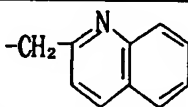


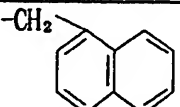


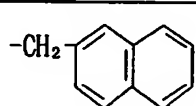
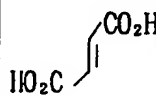


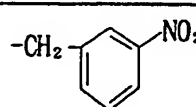


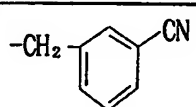


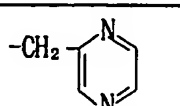


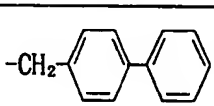



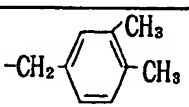

									
実施例 番号	R ¹	R ²	p	R ³	X	Y	A	R ⁴	塩
1		H	0	H	O	O			—
2		H	0	H	O	O		—	HCl
3		H	0	H	O	O		—	HCl
4		H	0	H	O	O			0.5 
5		CH ₃ —	0	H	O	O			HCl
6		H	0	H	O	O			
7		H	0	H	O	O			—
8			0	H	O	O			
9		H	1	H	O	O			—
10		H	0	H	O	OCH ₂			0.5 

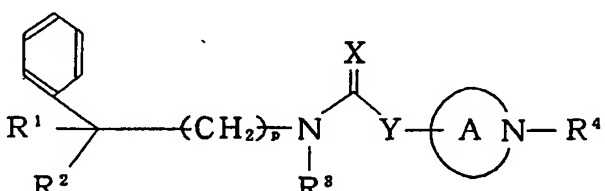
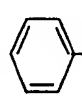
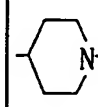
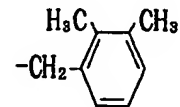

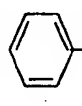
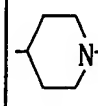
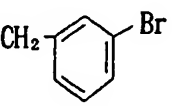

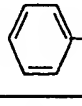
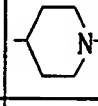
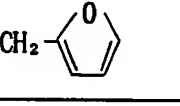
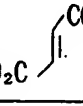
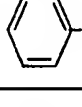
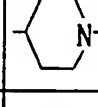
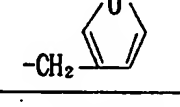
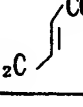

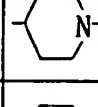
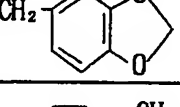

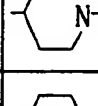
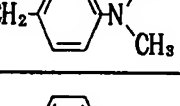

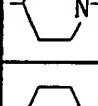
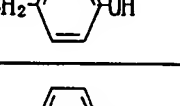
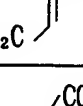

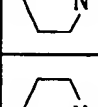
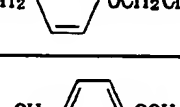
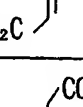

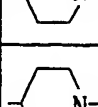
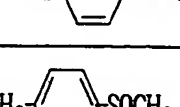
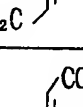


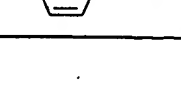
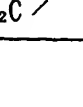
									
実施例 番号	R ¹	R ²	p	R ³	X	Y	A	R ⁴	塩
11		H	0	H	O	OCH ₂		-CH ₂ - 	-
12		H	0	H	O	O		-CH ₂ - 	-
13		H	0	H	O	NH		-CH ₂ - 	HCl
14		H	0	H	O	O		H	HCl
15		H	0	H	O	O		-(CH ₂) ₂ - 	-
16		H	0	H	O	O		-CH ₂ - 	-
17		H	0	H	O	O		-CH ₂ - 	-
18		H	0	H	O	O		-CH ₂ - 	COOH COOH
19		H	0	H	O	O		-CH ₂ - 	-
20		H	0	H	O	O		-CH ₂ - 	-

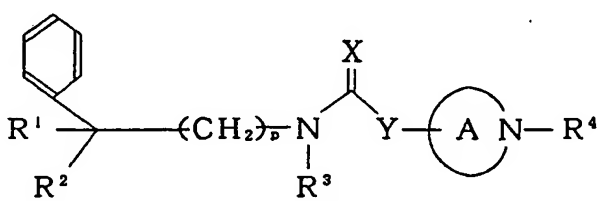


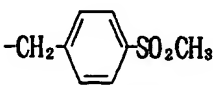
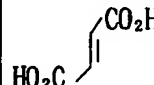


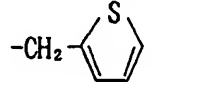
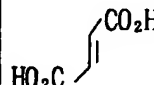


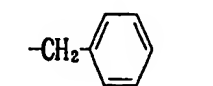


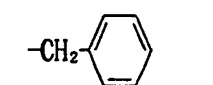


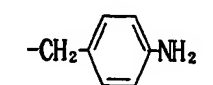
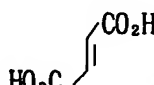


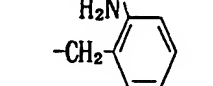






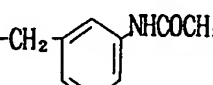



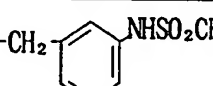



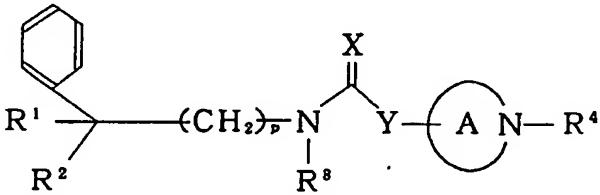



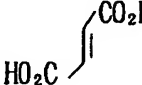



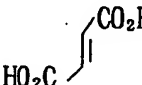



実施例 番号	R¹	R²	p	R³	X	Y	A	R⁴	塩
21		H	0	H	O	O		-CH₂-	-
22		H	0	H	O	O		-CH₂-	-
23		H	0	H	O	O		-CH₂-	-
24		H	0	H	O	O		-CH₂-	-
25		H	0	H	O	O		-CH₂-	-
26		H	0	H	O	O		-CH₂-	-
27		H	0	H	O	O		-CH₂-	-
28		H	0	H	O	O		-(CH₂)₂-	-
29		H	0	H	O	O		-CH₃	-
30		H	0	H	O	O		-(CH₂)₂CH₃	-

実施例 番号	R ¹	R ²	p	R ³	X	Y	A	R ⁴	塩
31		H	0	H	O	O			—
32		H	0	H	O	O		—(CH ₂) ₄ CH ₃	—
33		H	0	H	O	O		—CH ₂ —	—
34		H	0	H	O	O		—(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ OH	0.5
35		H	0	H	O	O		—CH ₂ CH=CH— (trans)	
36		H	0	H	O	O		—CH ₂ —C≡CH	—
37		H	0	H	O	O		—CH ₂ —	—
38		H	0	H	O	O		—CH ₂ —	—
39		H	0	H	O	O		—CH ₂ —	—
40		H	0	H	O	O		—CH ₂ —	—

									
実施例 番号	R¹	R²	p	R³	X	Y	A	R⁴	塩
41		H	0	H	O	O			—
42		H	0	H	O	O			—
43		H	0	H	O	O			—
44		H	0	H	O	O			—
45		H	0	H	O	O			
46		H	0	H	O	O			HCl
47		H	0	H	O	O			HCl
48		H	0	H	O	O			HCl
49		H	0	H	O	O			
50		H	0	H	O	O			

									
実施例 番号	R¹	R²	p	R³	X	Y	A	R⁴	塩
51		H	0	H	O	O			
52		H	0	H	O	O			
53		H	0	H	O	O			
54		H	0	H	O	O			
55		H	0	H	O	O			—
56		H	0	H	O	O			2 HCl
57		H	0	H	O	O			
58		H	0	H	O	O			
59		H	0	H	O	O			
60		H	0	H	O	O			

									
実施例 番号	R ¹	R ²	p	R ³	X	Y	A	R ⁴	塩
61		H	0	H	O	O			
62		H	0	H	O	O			
63		H	0	H	O	CH ₂			—
64		H	0	H	S	NH			—
65		H	0	H	O	O			
66		H	0	H	O	O			—
67		H	0	H	O	O			
68		H	0	H	O	O			
69		H	0	H	O	O			

									
実施例 番号	R ¹	R ²	p	R ³	X	Y	A	R ⁴	塩
70		H	0	CH ₃	O	O		-CH ₂ - 	
71		H	0	H	O	S		-CH ₂ - 	
73		H	0	H	O	O		-CH ₂ - 	2 HCl

実施例 7 4

ジフェニル酢酸 0.85 g、トリエチルアミン 0.49 g のトルエン溶液 25 ml にジフェニルリン酸アジド 1.21 g を加え、100℃にて1時間攪拌し、更に30分間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、3 α -8-ベンジル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-オール 0.87 g を加え、6時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順に洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝50／1）で精製することにより、3 α -8-ベンジル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクター-3-イル N-ベンズヒドрилカルバメート 1.40 g を黄色油状物として得た。これをエタノール 30 ml に溶解し、4規定塩化水素-ジオキサン溶液 1.5 ml を加え溶媒を留去した後、エタノール-水より再結晶することにより、3 α -8-ベンジル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクター-3-イル N-ベンズヒドрилカルバメート・塩酸塩 0.75 g を無色結晶として得た。

融点 277-279℃（分解）（EtOH-H₂O）

元素分析値（C₂₈H₃₁N₂O₂Cl として）

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	72.32	7.15	6.02	7.62
実験値	72.55	6.87	6.05	7.52

実施例 7 4 と同様にして以下の実施例 7 5 の化合物を得た。

実施例 7 5

3 α -8-メチル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクター-3

ーイル N-ベンズヒドリルカルバメート・塩酸塩

原料化合物：トロピン

融点 297-299°C (昇華) (EtOH)

元素分析値 (C₂₂H₂₇N₂O₂Cl として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	68.29	7.03	7.24	9.16
実験値	68.11	7.19	7.28	9.28

実施例 7 6

ジフェニル酢酸 1. 27 g、トリエチルアミン 0. 73 g のトルエン溶液 40 ml に室温にてジフェニルリン酸アジド 1. 42 ml を滴下し、1. 5 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、3β-8-ベンジル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-オール 1. 30 g を加え、8 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチルを加えた後、水、飽和食塩水で順に洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=100/1) で精製することにより、3β-8-ベンジル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル N-ベンズヒドリルカルバメート 1. 60 g を得た。これをエタノール 30 ml に溶解し、4 規定塩化水素-ジオキサン溶液 1. 2 ml を加え、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をエタノール-エーテルより結晶化した後、エタノールより再結晶することにより、3β-8-ベンジル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル N-ベンズヒドリルカルバメート・塩酸塩 1. 07 g を無色結晶として得た。

融点 227-228°C (EtOH)

元素分析値 ($C_{28}H_{31}N_2O_2Cl$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	72.63	6.75	6.05	7.66
実験値	72.49	6.82	6.08	7.76

実施例 15 と同様にして以下の実施例 77 及び 78 の化合物を得た。

実施例 77

1-シクロプロピルメチル-4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート・シュウ酸塩

原料化合物：シクロプロピルメチルブロミド

融点 176-178°C (CH_3CN-Et_2O)

元素分析値 ($C_{25}H_{30}N_2O_6$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	66.06	6.65	6.16
実験値	65.73	6.61	6.16

実施例 78

1-[(6-ヒドロキシメチル-2-ピリジル)メチル]-4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート・シュウ酸塩

原料化合物：6-ブロモメチル-2-ピリジンメタノール

融点 131-133°C ($EtOH-Et_2O$)

元素分析値 ($C_{28}H_{31}N_3O_7$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	64.48	5.99	8.06
実験値	64.20	5.92	8.06

実施例 53 と同様にして以下の実施例 79 乃至 83 の化合物を得た。

実施例 7 9

1 - (4 - エチルベンジル) - 4 - ピペリジル N - ベンズヒド
リルカルバメート・シュウ酸塩

原料化合物：4 - エチルベンズアルデヒド

融点 116 - 117°C (CH₃CN - Et₂O)

元素分析値 (C₃₀H₃₄N₂O₆・0.25H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	68.88	6.65	5.36
実験値	68.58	6.80	5.64

実施例 8 0

1 - [4 - (1 - ピロリジニル) ベンジル] - 4 - ピペリジル
N - ベンズヒドリルカルバメート・2 塩酸塩

原料化合物：4 - (1 - ピロリジニル) ベンズアルデヒド

融点 135 - 138°C (MeOH - i - Pr₂O)

元素分析値 (C₃₀H₃₇N₃O₂Cl₂・0.75H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	64.80	6.98	7.56	12.75
実験値	64.89	6.82	7.58	12.68

実施例 8 1

1 - (3 - ヒドロキシベンジル) - 4 - ピペリジル N - ベンズ
ヒドリルカルバメート・0.5フマル酸塩

原料化合物：3 - ヒドロキシベンズアルデヒド

融点 151 - 152°C (EtOH - Et₂O)

元素分析値 (C₂₈H₃₀N₂O₅・0.25H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	70.20	6.42	5.90

実験値 70.19 6.28 5.83

実施例 8 2

1 - (3, 4 - ジヒドロキシベンジル) - 4 - ピペリジル N -
ベンズヒドリルカルバメート

原料化合物: 3, 4 - ジヒドロキシベンズアルデヒド

融点 190 - 192°C (CH₃CN)

元素分析値 (C₂₆H₂₈N₂O₄ · 0.25 H₂O として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	71.46	6.57	6.41
実験値	71.84	6.45	6.52

実施例 8 3

1 - [(6 - メチル - 2 - ピリジル) メチル] - 4 - ピペリジル
N - ベンズヒドリルカルバメート・フマル酸塩

原料化合物: 6 - メチル - 2 - ピリジンカルバルデヒド

融点 158 - 159°C (EtOH)

元素分析値 (C₃₀H₃₃N₃O₆ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	67.78	6.26	7.90
実験値	67.90	6.37	7.90

実施例 8 4

4 - ピペリジル N - ベンズヒドリルカルバメート・塩酸塩 1.
60 g、3 - チオフェンカルバルデヒド 0.40 ml の 1, 2 - ジ
クロエタン溶液 20 ml にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウ
ム 2.92 g を室温で少量ずつ加え、室温で一晩攪拌した。反応液
に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、pH 9 とした後、クロロ
ホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を

減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝50／1）で精製することにより1-（3-テニル）-4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート1.56gを得た。このうち1.01gをメタノール50mlに溶解し、シュウ酸0.21gを加えた後、溶媒を減圧下留去し、得られた固体をアセトニトリル-ジエチルエーテルより再結晶することにより、1-（3-テニル）-4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート・シュウ酸塩0.53gを無色結晶として得た。

融点 128-130°C (CH₃CN-Et₂O)

元素分析値 (C₂₆H₂₈N₂O₆S · 0.25 H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	62.32	5.73	5.59	6.40
実験値	62.35	5.62	5.55	6.57

実施例84と同様にして以下の実施例85乃至89の化合物を得た。

実施例85

1-（3-メチル-2-テニル）-4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート・シュウ酸塩

原料化合物：3-メチル-2-チオフェンカルバルデヒド

融点 186-187°C (EtOH-Et₂O)

元素分析値 (C₂₇H₃₀N₂O₆S · 0.2 H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	63.07	5.96	5.45	6.24
実験値	63.13	5.98	5.40	6.26

実施例86

1-（5-メチル-2-テニル）-4-ピペリジル N-ベンズ

ヒドリルカルバメート・シュウ酸塩

原料化合物：5-メチル-2-チオフェンカルバルデヒド

融点 201-202°C (CH₃CN-Et₂O)元素分析値 (C₂₇H₃₀N₂O₆Sとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	63.51	5.92	5.49	6.28
実験値	63.57	5.82	5.42	6.36

実施例 87

1-(5-ニトロ-2-テニル)-4-ピペリジル N-ベンズ
ヒドリルカルバメート・塩酸塩

原料化合物：5-ニトロ-2-チオフェンカルバルデヒド

融点 133-135°C (EtOH-THF)

元素分析値 (C₂₄H₂₆N₃O₄SClとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論値	59.07	5.37	8.61	6.57	7.26
実験値	58.99	5.38	8.52	6.37	7.31

実施例 88

1-(1H-ピロール-2-イルメチル)-4-ピペリジル N-
ベンズヒドリルカルバメート・シュウ酸塩

原料化合物：1H-ピロール-2-カルバルデヒド

融点 181-182°C (分解) (EtOH)

元素分析値 (C₂₆H₂₉N₃O₆として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	65.12	6.10	8.76
実験値	64.82	6.00	8.82

実施例 89

1 - [(1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) メチル] - 4
- ピペリジル N - ベンズヒドリルカルバメート・シュウ酸塩

原料化合物 : 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルバルデヒド

融点 155 - 157°C (分解) (MeOH-CH₃CN-Et₂O)

元素分析値 (C₂₇H₃₁N₃O₆・0.2H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	65.23	6.37	8.45
実験値	65.24	6.34	8.40

実施例 90

メチル N - (α-シクロブチルベンジル) カルバメート 0.64g 3-キヌクリジノール 0.41g のトルエン懸濁液 15ml にアルゴン気流下、水素化ナトリウム 0.02g を加え、140°C にて生成するメタノールを除きながら 5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1) で精製することにより、3-キヌクリジニル N - (α-シクロブチルベンジル) カルバメート 0.38g を黄色油状物として得た。これをメタノール 10ml に溶解し、フマル酸 0.13g を加え、溶媒を減圧下留去した後、メタノール-アセトニトリルから結晶化することにより、3-キヌクリジニル N - (α-シクロブチルベンジル) カルバメート・フマル酸塩 0.19g を無色結晶として得た。

融点 155 - 156°C (MeOH-CH₃CN)

元素分析値 (C₂₃H₃₀N₂O₆・0.25H₂Oとして)

C (%)	H (%)	N (%)
-------	-------	-------

理論値	63.51	7.07	6.44
実験値	63.58	7.00	6.42

実施例 9 0 と同様にして以下の実施例 9 1 の化合物を得た。

実施例 9 1

1-ベンジル-4-ピペリジル N-(α -シクロブチルベンジル)カルバメート・フマル酸塩

原料化合物：1-ベンジル-4-ピペリジノール

融点 150-152°C (MeOH-CH₃CN)

元素分析値 (C₂₈H₃₄N₂O₆として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	68.00	6.93	5.66
実験値	68.06	6.98	5.62

実施例 9 2

4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート・塩酸塩 0.86 g、無水炭酸カリウム 0.76 g のジメチルホルムアミド懸濁液 20 ml に N-[4-(メタンスルホニルオキシメチル)ベンジル]トリフルオロアセタミド 0.70 g のジメチルホルムアミド溶液を滴下し、室温で 1 晩攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=40/1) で精製することにより、1-[4-(トリフルオロアセタミドメチル)ベンジル]-4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート 1.31 g を無色固体として得た。これにメタノール 20 ml、水 4 ml、炭酸カリウム 0.20 g を加え、室温で 6 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣に水を加え、クロロホルムで抽

出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をエタノール 15 ml に溶解し、4 規定塩化水素-ジオキサン溶液 1.5 ml を加え、溶媒を減圧下留去した。残渣をエタノール-ジエチルエーテルから結晶化させ、エタノール-ジエチルエーテルから再結晶することにより、1-[4-(アミノメチル)ベンジル]-4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート・2 塩酸塩 0.61 g を無色結晶として得た。

融点 197-199°C (EtOH-Et₂O)

元素分析値 (C₂₇H₃₃N₃O₂Cl₂・1.5H₂O として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	61.25	6.85	7.94	13.39
実験値	61.31	6.47	7.89	13.33

実施例 93

4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート・塩酸塩 0.80 g、炭酸カリウム 0.95 g のアセトニトリル懸濁液 10 ml に 5-クロロメチル-N-トリチルベンズイミダゾール 0.99 g を加え、4 時間還流下攪拌した。室温まで冷却した後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=30/1) で精製することにより、1-(N-トリチル-5-ベンズイミダゾリルメチル)-4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート 1.58 g を得た。これをアセトン 20 ml に溶解し、1 規定塩酸 5 ml を加え、室温で 24 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣にエタノールを加え結

晶化させた後、イソプロパノール-ジエチルエーテルから再結晶することにより、1-(1H-ベンズイミダゾール-5-イルメチル)-4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート・2塩酸塩 0.81 g を無色結晶として得た。

融点 241-242°C (i-PrOH-Et₂O)

元素分析値 (C₂₇H₃₀N₄O₂Cl₂・0.5H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	62.07	5.98	10.72	13.57
実験値	62.46	5.89	10.62	13.51

実施例 9 4

3-キヌクリジニル N-(α -シクロヘキシルベンジル)カルバメート 0.45 g の2-ブタノン溶液 5 ml にヨウ化メチル 0.08 ml を滴下し、室温で2時間攪拌し、析出した結晶を濾取した後、2-ブタノンで洗浄することにより、3-[[N-(α -シクロヘキシルベンジル)カルバモイル] オキシ] -1-メチルキヌクリジニウム ヨージド 0.63 g を無色結晶として得た。

融点 245-247°C (分解) (2-ブタノン)

元素分析値 (C₂₂H₃₃N₂O₂Iとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	I (%)
理論値	54.55	6.87	5.78	26.20
実験値	54.56	6.78	5.79	26.10

実施例 9 5

3 β -8-ベンジル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクター3-イル N-ベンズヒドリルカルバメート 0.52 g の2-ブタノン溶液 8 ml にヨウ化メチル 0.08 ml を室温で滴下し、室温で30分間、5°C以下で一晩攪拌した後、更にヨウ化メチル 0.0

4 ml を滴下し、50℃で30分間攪拌した。更に5℃以下で一晩攪拌した後、析出した結晶を濾取し、3β-8-ベンジル-8-メチル-8-アゾニアビシクロ[3.2.1]オクター-3-イル N-ベンズヒドリルカルバメートヨージド0.06gを無色結晶として得た。

融点 241-243℃ (分解) (2-ブタノン)

元素分析値 (C₂₉H₃₃N₂O₂I として)

	C (%)	H (%)	N (%)	I (%)
理論値	61.27	5.85	4.93	22.32
実験値	61.09	5.78	4.86	22.43

実施例76と同様にして以下の実施例96及び97の化合物を得た。

実施例96

3-キヌクリジニル N-(α-シクロペンチルベンジル)カルバメート・塩酸塩

原料化合物: α-シクロペンチルフェニル酢酸、3-キヌクリジノール

融点 211-212℃ (EtOH-Et₂O)

元素分析値 (C₂₀H₂₉N₂O₂·Cl·0.25H₂O として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	65.03	8.05	7.58	9.60
実験値	65.07	7.93	7.59	9.79

実施例97

4-キヌクリジニル N-ベンズヒドリルカルバメート・塩酸塩
原料化合物: 4-キヌクリジノール

融点 248-251℃ (EtOH-Et₂O)

元素分析値 ($C_{21}H_{25}N_2O_2 \cdot 0.25H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	C1 (%)
理論値	66.83	6.81	7.42	9.39
実験値	66.98	6.71	7.49	9.43

実施例 90 と同様にして以下の実施例 98 及び 99 の化合物を得た。

実施例 98

(3R) - 3 - キヌクリジニル N - (α - シクロブチルベンジル) カルバメート

原料化合物 : (3R) - 3 - キヌクリジノール

融点 116 - 117°C (CH_3CN)

元素分析値 ($C_{19}H_{26}N_2O_2$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	72.58	8.33	8.91
実験値	72.54	8.34	8.90

実施例 99

3 β - 8 - ベンジル - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクター 3 - イル N - (α - シクロブチルベンジル) カルバメート・シュウ酸塩

原料化合物 : 3 β - 8 - ベンジル - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - オール メチル N - (α - シクロブチルベンジル) カルバメート

融点 178 - 180°C ($AcOEt$)

元素分析値 ($C_{28}H_{34}N_2O_6 \cdot 0.2H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	67.51	6.96	5.62

実験値 67.55 6.98 5.67

実施例 100

N, N'-ジ(4-クロロベンズヒドリル)尿素 6.94 g、1-ベンジル-4-ピペリジノール 7.52 g のトルエン懸濁液 160 ml に水素化ナトリウム (60%) 0.28 g を加え、4 日間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、水と酢酸エチルを加え、不溶物を濾去した後、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=100/1) で精製することにより、1-ベンジル-4-ピペリジル N-(4-クロロベンズヒドリル)カルバメート 1.77 g を得、これをエタノールにより再結晶することにより 0.87 g を無色結晶として得た。

融点 132-133°C (EtOH)

元素分析値 (C₂₆H₂₇N₂O₂ Cl として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	71.80	6.26	6.44	8.15
実験値	71.68	6.19	6.42	8.30

実施例 101

4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート 2.40 g のアセトニトリル 30 ml 溶液に、室温にて 3, 4-ジニトロベンジルクロリド 2.01 g 及び無水炭酸カリウム 2.00 g を加え、13 時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1 → 3/2) で精製することにより、1-(3, 4-ジニトロベンジル)-4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート 1.91 g を

黄色泡状物として得た。

質量分析値 (m/z) : (FAB) 491 ($M^+ + 1$)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1.60 – 1.80 (2H, m),
 1.85 – 2.00 (2H, m),
 2.20 – 2.40 (2H, m),
 2.55 – 2.75 (2H, m),
 3.60 (2H, s),
 4.70 – 4.85 (1H, m),
 5.29 (1H, br, s),
 5.96 (1H, s),
 7.20 – 7.40 (10H, m),
 7.65 – 7.75 (1H, m),
 7.80 – 7.95 (2H, m)

実施例101と同様にして以下の実施例102乃至105の化合物を得た。

実施例102

1 – (3 – ニトロベンジル) – 4 – ピペリジル N – (α – シクロブチルベンジル) カルバメート・シュウ酸塩

原料化合物 : 3 – ニトロベンジルクロリド

4 – ピペリジル N – (α – シクロブチルベンジル)
 カルバメート・塩酸塩

融点 104 – 106°C (EtOH – Et₂O)

元素分析値 (C₂₆H₃₁N₃O₈ · 0.25H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	60.28	6.13	8.11

実験値 60.19 6.05 8.17

実施例 103

3β-8-(3-ニトロベンジル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクター-3-イル N-ベンズヒドリルカルバメート・シュウ酸塩

原料化合物：3-ニトロベンジルクロリド

3β-8-アザビシクロ[3.2.1]オクター-3-イル N-ベンズヒドリルカルバメート・塩酸塩

融点 152-154°C (EtOH)

元素分析値 (C₃₀H₃₁N₃O₈ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	64.16	5.56	7.48
実験値	64.04	5.44	7.46

実施例 104

3β-8-(3-ニトロベンジル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクター-3-イル N-(α-シクロブチルベンジル)カルバメート

原料化合物：3-ニトロベンジルクロリド

3β-8-アザビシクロ[3.2.1]オクター-3-イル N-(α-シクロブチルベンジル)カルバメート

質量分析値 (m/z) : (FAB) 450 (M⁺ + 1)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1.62-2.14 (14H, m),
 2.52-2.62 (1H, m),
 3.14-3.22 (2H, m),

3. 66 (2H, s),
 4. 52-4. 62 (1H, m),
 4. 84-4. 94 (2H, m),
 7. 20-7. 34 (5H, m),
 7. 46 (1H, t, $J=7.9$ Hz),
 7. 70 (1H, d, $J=7.3$ Hz),
 8. 09 (1H, d, $J=7.9$ Hz),
 8. 26 (1H, s)

実施例 105

1-ベンズヒドリル-4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート

原料化合物：ベンズヒドリルブロミド

融点 155-156°C (EtOH)

元素分析値 ($C_{32}H_{32}N_2O_2$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	80.64	6.77	5.88
実験値	80.66	6.84	5.88

実施例 14 と同様にして以下の実施例 106 乃至 108 の化合物を得た。

実施例 106

3β-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクター 3-イル N-ベンズヒドリルカルバメート・塩酸塩

原料化合物：3β-8-ベンジルーアザビシクロ [3. 2. 1] オクター 3-イル N-ベンズヒドリルカルバメート

融点 199-201°C (EtOH-Et₂O)

元素分析値 ($C_{21}H_{25}N_2O_2 \cdot Cl \cdot 0.5 H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	66.05	6.86	7.34	9.28
実験値	65.94	7.05	7.32	9.03

実施例 107

3β-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタ-3-イル N-(α-シクロブチルベンジル) カルバメート

原料化合物: 3β-8-ベンジル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタ-3-イル N-(α-シクロブチルベンシル) カルバメート

質量分析値 (m/z): (FAB) 315 (M⁺ + 1)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ: 1.60-2.12 (13H, m),
 2.52-2.62 (1H, m),
 3.00-3.20 (2H, m),
 3.62-3.70 (2H, m),
 4.50-4.60 (1H, m),
 4.82-4.98 (2H, m),
 7.16-7.32 (5H, m)

実施例 108

4-ピペリジル N-(α-シクロブチルベンジル) カルバメート・塩酸塩

原料化合物: 1-ベンジル-4-ピペリジル N-(α-シクロブチルベンジル) カルバメート

融点 142-144°C (EtOH-Et₂O)

元素分析値 (C₁₇H₂₅N₂O₂ Cl · 0.25H₂Oとして)

C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
-------	-------	-------	--------

理論値	62.00	7.80	8.51	10.76
実験値	62.12	7.74	8.49	10.95

実施例 109

3β-8-アザビシクロ[3.2.1]オクター-3-イル N-ベンズヒドリルカルバメート・塩酸塩 0.50 g、3-チオフェンカルバルデヒド 0.18 g の 1,2-ジクロロエタン溶液 10 ml にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 0.95 g を少量ずつ加え、室温にて一晩攪拌した。反応液に飽和食塩水、次いで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え pH 9 とし、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム→クロロホルム/メタノール=100/1）で精製することにより、3β-8-(3-テニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクター-3-イル N-ベンズヒドリルカルバメート 0.55 g を得た。これをエタノール 15 ml に溶解し、フマル酸 0.14 g を加え、溶媒を減圧下留去した。得られた固体をエタノール-ジエチルエーテルより結晶化させることにより、3β-8-(3-テニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクター-3-イル N-ベンズヒドリルカルバメート・フマル酸塩 0.53 g を無色結晶として得た。

融点 107-109°C (EtOH-Et₂O)

元素分析値 (C₃₀H₃₂N₂O₈ S · 0.75H₂O として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	64.10	6.01	4.98	5.70
実験値	63.95	5.88	4.92	5.74

実施例 110

4-ピペリジル N-(α -シクロブチルベンジル)カルバメート・塩酸塩 0.50 g、3-チオフェンカルバルデヒド 0.18 g の 1, 2-ジクロロエタン溶液 10 ml にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 0.95 g を少量ずつ加え、室温で 3 日間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、pH を 9 とした後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム→クロロホルム/メタノール=50/1）で精製することにより、1-(3-テニル)-4-ピペリジル N-(α -シクロブチルベンジル)カルバメート 0.60 g を得た。これをメタノール 20 ml に溶解し、フマル酸 165 mg を加え溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール-アセトニトリルから結晶させることにより、1-(3-テニル)-4-ピペリジル N-(α -シクロブチルベンジル)カルバメート・フマル酸塩 0.61 g を無色結晶として得た。

融点 162-163°C (MeOH-CH₃CN)

元素分析値 (C₂₆H₃₂N₂O₆S として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	62.38	6.44	5.60	6.41
実験値	62.00	6.37	5.49	6.42

実施例 111

4-ピペリジル N-(α -シクロブチルベンジル)カルバメート・塩酸塩 0.50 g、フルフラール 0.15 g の 1, 2-ジクロロエタン溶液 10 ml に室温でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 0.95 g を少量ずつ加え、室温で一晩攪拌した。反応液に飽

和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、pH 9とした後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝50／1）で精製することにより、1-フルフリル-4-ピペリジル N-（ α -シクロブチルベンジル）カルバメート 0.55 gを得た。これをメタノール 10 ml に溶解し、フマル酸 0.17 gを加え、溶媒を減圧下留去した。得られた固体をアセトニトリルから再結晶することにより、1-フルフリル-4-ピペリジル N-（ α -シクロブチルベンジル）カルバメート・フマル酸塩 0.60 gを無色結晶として得た。

融点 166-167°C (CH₃ CN)

元素分析値 (C₂₈H₃₂N₂ O₇ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	64.45	6.66	5.78
実験値	64.17	6.60	5.75

実施例 111と同様にして以下の実施例 112及び113を得た。

実施例 112

1-（2, 3-ジヒドロ-5-ベンゾ [b] フラニルメチル）-4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート・フマル酸塩
原料化合物：2, 3-ジヒドロ-5-ベンゾ [b] フランカルバル
デヒド

融点 121-123°C (EtOH-Et₂O)

元素分析値 (C₃₂H₃₄N₂ O₇ · 0.5 H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	67.71	6.21	4.94

実験値 67.56 6.08 4.87

実施例 1 1 3

1 - (4 - ジエトキシメチルベンジル) - 4 - ピペリジル N -
ベンズヒドリルカルバメート

原料化合物：テレフタルアルデヒド モノジエチルアセタール

質量分析値 (m/z) : (FAB) 503 (M⁺ + 1)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ : 1.13 (6H, t),
1.45 - 1.60 (2H, m),
1.75 - 1.90 (2H, m),
2.10 - 2.15 (2H, m),
2.60 - 2.70 (2H, m),
3.29 (2H, s),
3.40 - 3.60 (6H, m),
4.50 - 4.55 (1H, m),
5.45 (1H, s),
5.86 (1H, d),
7.20 - 7.35 (14H, m),
8.21 (1H, s)

実施例 1 1 4

1 - (4 - ジエトキシメチルベンジル) - 4 - ピペリジル N -
ベンズヒドリルカルバメート 1.12 g のアセトン溶液 35 ml に
1 規定塩酸 5 ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下
濃縮した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え pH 9 とした後、
クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸
ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた固体を

ジクロロメタン-ジエチルエーテルより再結晶することにより、1-(4-ホルミルベンジル)-4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート 0.38 g を無色結晶として得た。

質量分析値 (m/z) : (FAB) 429 ($M^+ + 1$)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

δ : 1.45-2.05 (2H, m),
1.75-1.90 (2H, m),
2.10-2.25 (2H, m),
2.60-2.75 (2H, m),
3.56 (2H, s),
4.50-4.60 (1H, m),
5.86 (1H, d, $J=8.0$ Hz),
7.20-7.25 (2H, m),
7.25-7.35 (8H, m),
7.53 (2H, d, $J=9.2$ Hz),
7.87 (2H, d, $J=9.2$ Hz),
8.25 (1H, d, $J=8.0$ Hz),
9.98 (1H, s)

実施例 115

1-(4-ホルミルベンジル)-4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート 0.30 g、ジメチルアミン・塩酸塩 0.06 g の 1,2-ジクロロエタン懸濁液 6 ml に室温でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 0.45 g を少量ずつ加え、室温で一晩攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え pH 9 とした後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシ

リカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝20／1）で精製することにより、1-（4-ジメチルアミノメチルベンジル）-4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート 0.27 gを得た。これをエタノール 5 ml に溶解し、4 規定塩化水素-ジオキサン溶液 0.4 ml を加えた後、溶媒を減圧下留去し、得られた固体をエタノール-ジエチルエーテルから再結晶することにより、1-（4-ジメチルアミノメチルベンジル）-4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート・2 塩酸塩 0.18 g を無色結晶として得た。

融点 242-244°C（分解）（EtOH-Et₂O）

元素分析値（C₂₉H₃₇N₃O₂Cl₂・H₂Oとして）

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	63.50	7.17	7.66	12.93
実験値	63.53	7.08	7.60	12.86

実施例 115 と同様にして以下の実施例 116 の化合物を得た。

実施例 116

1-（4-メチルアミノメチルベンジル）-4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート・2 塩酸塩

原料化合物：メチルアミン・塩酸塩

融点 227-230°C（EtOH-Et₂O）

元素分析値（C₂₈H₃₅N₃O₂Cl₂・1.5 H₂Oとして）

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	61.87	7.05	7.73	13.05
実験値	62.17	6.99	7.67	12.73

実施例 117

1-（3-ニトロベンジル）-4-ピペリジル N-（α-シク

ロブチルベンジル) カルバメート 0.74 g のエタノール溶液 7 ml にラネーニッケル存在下、水素雰囲気中室温にて 4 時間攪拌した。ラネーニッケルを濾去後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をエタノールに溶解し、4 規定塩化水素-ジオキサン溶液 1 ml を加え、溶媒を減圧下留去した。得られた固体をエタノールより再結晶することにより、1-(3-アミノベンジル)-4-ピペリジル N-(α -シクロブチルベンジル) カルバメート・2 塩酸塩を無色結晶として得た。

融点 188-190°C (EtOH)

元素分析値 ($C_{24}H_{33}N_3 \cdot O_2 \cdot Cl_2 \cdot 0.5 H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	60.63	7.21	8.84	14.91
実験値	60.47	7.33	8.72	14.71

実施例 118

3 β -8-(3-ニトロベンジル)-8-アザビシクロ [3.2.1] オクター-3-イル N-ベンズヒドリルカルバメート 0.56 g のエタノール懸濁液 20 ml をラネーニッケル存在下、水素雰囲気中室温にて 3 時間攪拌した。ラネーニッケルを濾去後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をエタノール 20 ml に溶解し、4 規定塩化水素-ジオキサン溶液 1 ml を加え、溶媒を減圧下留去した。得られた固体をエタノール-水より再結晶することにより、3 β -8-(3-アミノベンジル)-8-アザビシクロ [3.2.1] オクター-3-イル N-ベンズヒドリルカルバメート・2 塩酸塩 0.36 g を無色結晶として得た。

融点 238-240°C (EtOH-H₂O)

元素分析値 ($C_{28}H_{33}N_3 \cdot O_2 \cdot Cl_2 \cdot 0.5 H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	64.24	6.55	8.03	13.54
実験値	64.14	6.64	7.79	13.15

実施例 119

3β-8-(3-ニトロベンジル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクター-3-イル N-(α-シクロブチルベンジル)カルバメート 1.80 g をエタノール 30 ml に溶解し、ラネーニッケル存在下水素雰囲気中接触還元を行った。ラネーニッケルを濾去後、溶媒を減圧留去し得られた残渣をアセトニトリル 50 ml に溶解し 4 規定塩化水素の酢酸エチル溶液 5 ml を加えた。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をアセトニトリル-酢酸エチルにて固化させることにより粗精製 3β-8-(3-アミノベンジル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクター-3-イル N-(α-シクロブチルベンジル)カルバメート・2 塩酸塩 1.70 g を淡黄色固体として得た。この 0.50 g をエタノール-アセトニトリルから再結晶することにより、3β-8-(3-アミノベンジル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクター-3-イル N-(α-シクロブチルベンジル)カルバメート・2 塩酸塩 0.26 g を無色結晶として得た。

融点 183-187°C (EtOH-CH₃CN)

元素分析値 (C₂₆H₃₅N₃O₂Cl₂・0.75H₂O として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	61.72	7.27	8.30	14.01
実験値	61.60	7.07	8.27	14.04

実施例 120

4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート・塩酸塩 1.0

g、炭酸カリウム 0.80 g のアセトニトリル懸濁液 15 ml に室温で *tert*-ブチル N-(4-ブロモメチルフェニル)-N-メチルカルバメート 0.86 g を加え、室温で 3 日間攪拌した。不溶物を濾去した後、溶媒を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝50／1）で精製することにより、1-[4-[N-(*tert*-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ]ベンジル]-4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート 0.89 g を無色泡状物質として得た。

このものをエタノール 5 ml、酢酸エチル 20 ml に溶解し、4 規定塩化水素-ジオキサン溶液 3 ml を加え、室温で 2 日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール／トリエチルアミン＝20／1／0.1）で精製した後、クロロホルムに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をエタノール 20 ml に溶解した後、シュウ酸 0.26 g を加え、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝20／1）で精製し、得られた固体をエタノール-ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより、1-[4-(N-メチルアミノ)ベンジル]-4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート・1.5 シュウ酸塩を無色結晶として得た。

融点 99-101°C (EtOH-i-Pr₂O)

元素分析値 (C₃₀H₃₄N₃O₈・0.25H₂O として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	63.31	6.11	7.38

実験値 63.21 6.18 7.39

実施例 1 2 1

(3R) - 3 - キヌクリジニル N - (α - シクロブチルベンジル) カルバメート 0.36 g の 2 - ブタノン 溶液にメチルプロミドを結晶が析出するまで吹きこみ、更に室温で 3 時間、5 °C で一晚攪拌し、結晶を濾取することにより、(3R) - 3 - [[N - (α - シクロブチルベンジル) カルバモイル] オキシ] - 1 - メチルキヌクリジニウムプロミド 0.17 g を無色結晶として得た。

融点 115 - 117 °C (2 - ブタノン)

元素分析値 (C₂₀H₂₉N₂ O₂ Br · H₂ O として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Br (%)
理論値	56.21	7.31	6.55	18.70
実験値	55.87	7.16	6.48	18.60

実施例 1 2 2

1 - シンナミル - 4 - ピペリジル N - ベンズヒドリルカルバメート 0.22 g のメタノール溶液に、10 % パラジウム - 炭素存在下、水素雰囲気中、室温で 3 時間攪拌した。触媒を濾去した後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール / NH₄ OH = 20 / 1 / 0.1) で精製し、得られた結晶をアセトニトリルから再結晶することにより 1 - (3 - フェニルプロピル) - 4 - ピペリジル N - ベンズヒドリルカルバメート 0.04 g を無色結晶として得た。

融点 119 - 120 °C (CH₃ CN)

元素分析値 (C₂₈H₃₂N₂ O₂ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	78.47	7.53	6.54

実験値 78.41 7.51 6.50

実施例 1 2 3

1 - (3 - シアノベンジル) - 4 - ピペリジル N - ベンズヒド
リルカルバメート 3. 7 0 g 及びトリエチルアミン 1. 0 5 g のピ
リジン 1 0 0 m l 溶液に、室温下、硫化水素ガスを 1. 5 時間流入
した後、さらに一晩攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチル
にて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウ
ムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾去し濾液を減圧濃縮した。得ら
れた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/
メタノール = 9 5 / 5）で精製することにより 1 - (3 - チオカル
バモイルベンジル) - 4 - ピペリジル N - ベンズヒドリルカルバ
メート 3. 8 8 g を黄色アモルファスとして得た。この 0. 3 0 g
をエタノール 5 m l に溶解し、4 規定塩化水素の酢酸エチル溶液 2
m l を加えた後、溶媒を減圧留去し得られた残渣を酢酸エチルージ
エチルエーテルから再結晶することにより 1 - (3 - チオカルバモ
イルベンジル) - 4 - ピペリジル N - ベンズヒドリルカルバメ
ート・塩酸塩 0. 2 4 g を黄色結晶として得た。

融点 1 4 7 - 1 5 0 °C (A c O E t - E t ₂ O)

元素分析値 (C₂₇H₃₀N₃ O₂ S C l · 0.75H₂ O として)

	C (%)	H (%)	N (%)	B r (%)	C l (%)
理論値	63.64	6.23	8.25	6.29	6.96
実験値	63.86	6.14	8.20	6.37	7.01

実施例 1 2 4

1 - (3 - チオカルバモイルベンジル) - 4 - ピペリジル N -
ベンズヒドリルカルバメート 2. 8 0 g のアセトン 3 0 m l 溶液に
ヨウ化メチル 0. 3 8 m l を加え 5. 5 時間還流した。溶媒を減圧

留去した後、残渣をエタノール 5.0 ml に溶解し、酢酸アンモニウム 3.00 g を加えた後室温にて一晩攪拌した。溶媒を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール／NH₄OH = 100／10／1）にて精製した後、得られた粗結晶をクロロホルムから再結晶することにより 1-（3-アミジノベンジル）-4-ピペリジル N-ベンズヒドリルカルバメート・酢酸塩 0.27 g を無色結晶として得た。

融点 165-170°C (CHCl₃)

元素分析値 (C₂₉H₃₄N₄O₄ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	69.30	6.82	11.15
実験値	69.00	6.83	11.17

実施例 125

3-キヌクリジニル N-(α -シクロペンチルベンジル)カルバメート 0.803 g をジクロロメタン 20 ml に溶解し、氷冷下 80% m-クロロ過安息香酸 0.515 g を加え、室温で 15 日間攪拌した。反応液を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液に注ぎクロロホルムで抽出した。得られた有機層を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムを濾去し、濾液を減圧濃縮することにより、1-オキシド-3-キヌクリジニル N-(α -シクロペンチルベンジル)カルバメート 0.108 g を無色泡状物として得た。

質量分析値 (m/z) : (FAB) 345 (M⁺ + 1)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 1.00-2.20 (14H, m),

3.20-3.80 (6H, m),

4. 10 - 4. 40 (1H, m),
 4. 80 - 5. 10 (1H, m),
 5. 49, 5. 85 (1H, br s × 2)
 7. 20 - 7. 50 (5H, m)

実施例 126

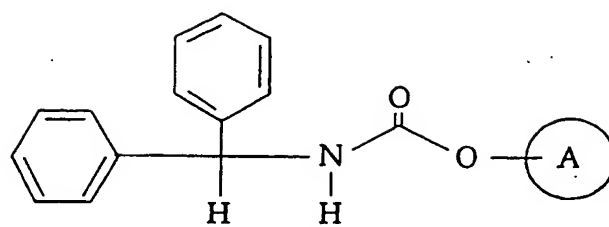
1 - (3, 4 - ジニトロベンジル) - 4 - ピペリジル N - ベンズヒドリルカルバメート 1. 71 g をエタノール 15 ml 及びメタノール 15 ml の混合溶媒に溶解し、ラネーニッケル存在下水素雰囲気中接触還元を行った。ラネーニッケルをセライトを用いて濾去後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をエタノール 20 ml に溶解し、シュウ酸 0. 815 g を加えた後、溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール = 20 / 1 → 10 / 1）で精製し、アセトニトリル - イソプロパノールで固化することにより、1 - (3, 4 - ジアミノベンジル) - 4 - ピペリジル N - ベンズヒドリルカルバメート・シュウ酸塩・0. 5 イソプロパノール和物 0. 50 g を淡黄色固体として得た。

融点 128 - 130°C (CH₃ CN - i - Pr OH)

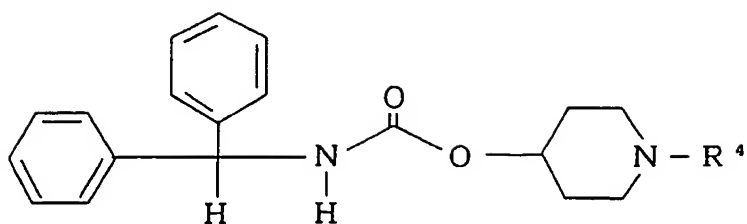
元素分析値 (C₂₈H₃₂N₄O₈ · 0.5 C₃H₈O · 0.5 H₂O と
して)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	63.31	6.66	10.01
実験値	63.56	6.55	9.82

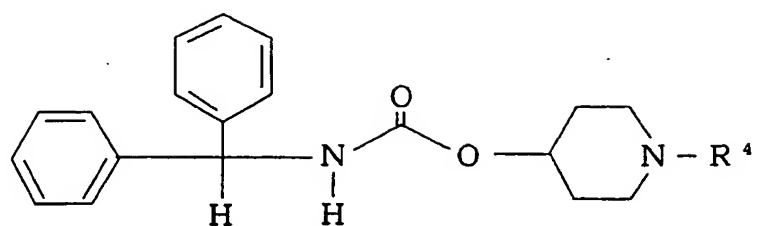
質量分析値 (m/z) : (FAB) 431 (M⁺ + 1)



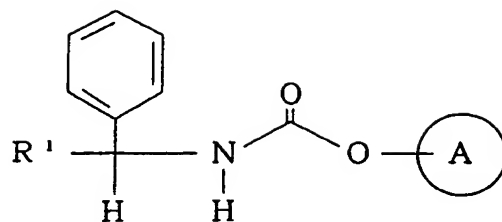
実施例	A 環	塩又はQ ⁻
74		HCl
75		HCl
76		HCl
95		I ⁻



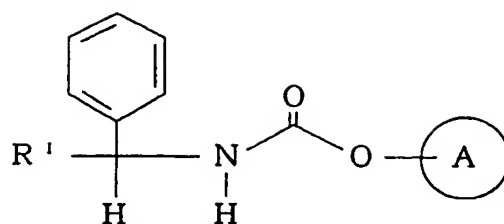
実施例	- R ⁴	塩
77		$\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{COOH} \end{array}$
78		$\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{COOH} \end{array}$
79		$\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{COOH} \end{array}$
80		2 HCl
81		0.5 HOOC
82		—



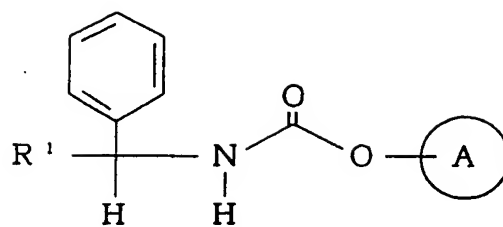
実施例	- R ⁴	塩
83		
84		
85		
86		
87		HCl
88		
89		



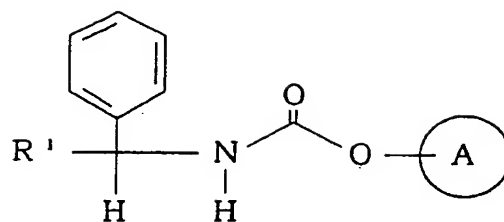
実施例	R ¹	A 環	塩又はQ ⁻
90			
91			
92			2 HCl
93			2 HCl
94			I ⁻



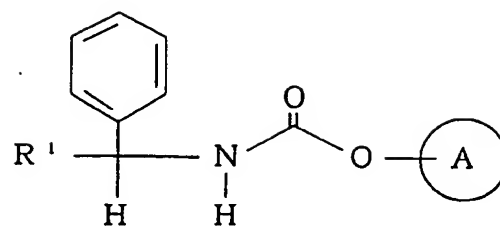
実施例	R ¹	A 環	塩又はQ ⁻
96			HCl
97			HCl
98			-
99			COOH COOH
100			-
101			-



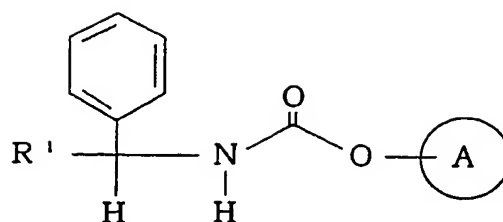
実施例	R ¹	A 環	塩又はQ ⁻
102			$\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{COOH} \end{array}$
103			$\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{COOH} \end{array}$
104			-
105			-
106			H C 1



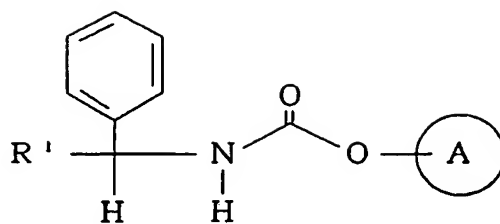
実施例	R'	A 環	塩又はQ ⁻
107			-
108			HCl
109			
110			
111			
112			



実施例	R ¹	A 環	塩又はQ ⁻
113			—
114			—
115			2 HCl
116			2 HCl
117			2 HCl
118			2 HCl



実施例	R ¹	A 環	塩又はQ ⁻
119			2 HCl
120			1.5 $\begin{matrix} \text{COOH} \\ \\ \text{COOH} \end{matrix}$
121			Br ⁻
122			-
123			HCl



実施例	R'	A 環	塩又は Q ⁻
124			CH ₃ COOH
125			-
126			$\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{COOH} \end{array}$ 0.5 >-OH

処方例 1

本発明化合物	5. 0
乳 糖	1 1 3. 6
微結晶セルロース	2 8. 4
軽質無水ケイ酸	1. 5
ステアリン酸マグネシウム	1. 5

本発明化合物 1 5 g、ラクトース 3 4 0. 8 g および微結晶セルロース 8 5. 2 g を D C 型混合機を用いて混合した。混合物をローラーコンパクターを用いて圧縮成形し、フレーク状圧縮物を得た。ハンマーミルを用い、フレーク状圧縮物を粉碎し、粉碎品を 2 0 M e s h 篩を用いて篩過した。篩過品に軽質無水ケイ酸 4. 5 g およびステアリン酸マグネシウム 4. 5 g を加え、D C 型混合機で混合した。混合品を直径 7. 5 mm の臼杵を用いて打錠し、一錠重量 1 5 0 m g の錠剤 3 0 0 0 錠を得た。

処方例 2

本発明化合物	5. 0
乳 糖	9 5. 2
コーンスターチ	4 0. 8
ポリビニルピロリドン K 2 5	7. 5
ステアリン酸マグネシウム	1. 5
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2 9 1 0	2. 3
ポリエチレングリコール 6 0 0 0	0. 4
二酸化チタン	1. 1
精製タルク	0. 7

本発明化合物 1 5 g、ラクトース 2 8 5. 6 g およびコーンスターチ 1 2 2. 4 g を流動層造粒機中で混合した。別にポリビニルピ

ロリドン 22.5 g を水 127.5 g に溶解し、結合液を調製した。流動層造粒機を用いて混合物に結合液を噴霧造粒し、造粒品を得た。造粒品にステアリン酸マグネシウム 4.5 g を加え、DC 型混合機で混合した。混合品を直径 7.5 mm の臼杵を用いて打錠し、一錠重量 150 mg の錠剤 3000 錠を得た。

別にヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 2.3 g、ポリエチレングリコール 6000 0.4 g、二酸化チタン 1.1 g および精製タルク 0.7 g を水 24.2 g に懸濁し、コート液を調製した。ハイコーターを用いて錠剤 3000 錠にコート液をコートし、一錠重量 154.5 mg のフィルムコート錠を得た。

処方例 3

(吸入液剤)

本発明化合物 10 mg を生理食塩液 90 ml に溶解し、さらに同液を加えて全量を 100 ml とした後、1 ml 容アンプルに 1 ml ずつ分注し、115℃-30 分間滅菌処理し、吸入液剤とした。

処方例 4

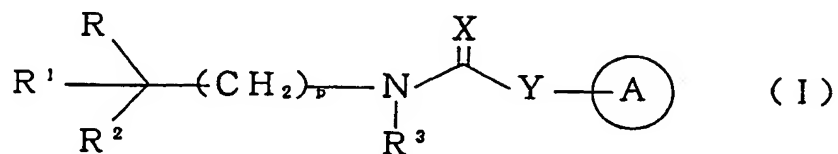
(粉末吸入液剤)

本発明化合物	50 μ g
乳 糖	450 μ g
計	500 μ g

本発明化合物 5 g、乳糖 45 g を均一に混合し、同混合物 200 mg を専用の粉末吸入器に充填し粉末吸入製剤 (1 吸入 500 μ g) とした。

請 求 の 範 囲

1. 一般式 (I) で示されるカルバメート誘導体、その塩、その水和物又はその溶媒和物



(式中の記号は以下の意味を有する。)

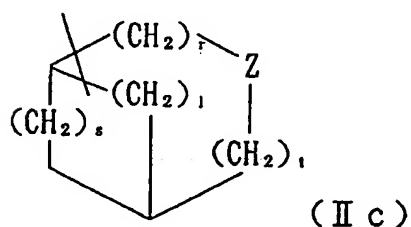
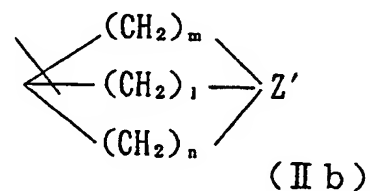
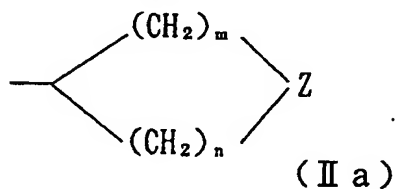
R : 置換されていてもよいアリール基 (該置換基は、下記D群により選択される1乃至5個の置換基である。)

R¹ : シクロアルキル基又は置換されていてもよいアリール基
(該置換基は、下記D群により選択される1乃至5個の置換基である。)

R² : 水素原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シクロアルキル基又はアリール基

R³ : 水素原子又は低級アルキル基

A環 : 下記一般式 (II a), (II b) 又は (II c) で示される基、



- X : 酸素原子又は硫黄原子
- Y : 酸素原子、硫黄原子、式 $-NR^8-$ で示される基、メチレン基又は式 $-O-CH_2-$ で示される基
- Z : 式 $\text{>}\overset{(O)}{\underset{a}{N}}-R^4$ 又は式 $\text{>}\overset{+}{N}\begin{matrix} R^5 \\ \text{<} \\ R^6 \end{matrix} \cdot Q^-$ で示される基
- Z' : 式 $\text{>}\overset{(O)}{N}$ 。又は式 $\text{>}\overset{+}{N}-R^6 \cdot Q^-$ で示される基
- Q^- : 陰イオン
- R^4 : 水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、又は式 $-B-R^7$ で示される基
- R^5 : 低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、又は式 $-B-R^7$ で示される基
- R^6 : 低級アルキル基、低級アルケニル基又は低級アルキニル基
- R^7 : シクロアルキル基、水酸基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、ベンズヒドリル基、置換されていてもよいアリール基、又は、ベンゼン環と縮合していてもよく、若しくは置換されていてもよいヘテロ原子1乃至2個を含有するヘテロ環基
- R^8 : 水素原子、低級アルキル基又は R^3 と一体となり炭素数2乃至4個のアルキレン基
- B : 単結合、低級アルキレン基、低級アルケニレン基、又は低級アルキニレン基
- m, n : 同一又は異なって1乃至4の整数（但し、 $m+n$ は3乃至5の整数を意味する。）
- ℓ : 1乃至3の整数（但し、 $m+\ell$ は3乃至5の整数を意味する）

p : 0 又は 1

q : 0 又は 1

r, s, t : 同一又は異なって 0 乃至 3 の整数 (但し、 $r + s + t$ は 2 又は 3 を意味する。)

D 群 : ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基

2. Y が酸素原子である請求の範囲 1 記載のカルバメート誘導体又はその塩。

3. R がフェニル基であり、 R^1 がシクロアルキル基又は、置換されていてもよいフェニル基であり、 R^2 が水素原子、低級アルキル基又はフェニル基であり、p が 0 である請求の範囲 2 記載のカルバメート誘導体又はその塩。

4. A 環が一般式 (II b) 又は (II c) で示される基である請求の範囲 1 又は 2 記載のカルバメート誘導体又はその塩。

5. A 環が一般式 (II a) 又は (II c) で示される基であり、 R^4 又は R^5 が式 $-B-R^7$ で示される基であり、 R^7 が置換されていてもよいアリール基、又は、ベンゼン環と縮合していてもよく、若しくは置換されていてもよいヘテロ原子 1 乃至 2 個を含有するヘテロ環基である請求の範囲 1 乃至 3 から選択されるいずれか一項記載のカルバメート誘導体又はその塩。

6. A 環が一般式 (II a) で示される基ある請求項の範囲 5 記載のカルバメート誘導体又はその塩。

7. A 環が一般式 (II c) で示される基である請求の範囲 5 記載のカルバメート誘導体又はその塩。

8. A 環が一般式 (II b) で示される基であり、 R^1 がシクロアルキル基又はフェニル基である請求の範囲 1 乃至 3 から選択されるいずれか一項記載のカルバメート誘導体又はその塩。

9. 請求の範囲 1 記載のカルバメート誘導体又はその塩を有効成分とするムスカリンM₃ 受容体拮抗剤。

10. ムスカリンM₃ 受容体が関与する過敏性腸症候群、痙攣性大腸炎、及び憩室炎等の消化器疾患、慢性閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、喘息及び鼻炎等の呼吸器疾患、及び神経性頻尿、神経因性膀胱、夜尿症、不安定膀胱、膀胱痙攣、慢性膀胱炎等の疾患における尿失禁及び頻尿等の泌尿器疾患の予防又は治療剤である請求の範囲 9 記載のムスカリンM₃ 受容体拮抗剤。

11. 神経性頻尿、神経性因膀胱、夜尿症、不安定膀胱、膀胱痙攣、慢性膀胱炎等の疾患における尿失禁及び頻尿等の泌尿器疾患の予防又は治療剤である請求の範囲 10 記載のムスカリンM₃ 受容体拮抗剤。

12. 慢性閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、喘息及び鼻炎等の呼吸器疾患の予防又は治療剤である請求の範囲 10 記載のムスカリンM₃ 受容体拮抗剤。

13. A環が一般式(II a)で示される基である請求の範囲 9 又は 10 記載のムスカリンM₃ 受容体拮抗剤。

14. A環が一般式(II a)で示される基であり、R⁴ 又はR⁵ が式-B-R⁷で示される基であり、R⁷ が置換されていてもよいアリール基又は、ベンゼン環と縮合していてもよく、若しくは置換されていてもよいヘテロ原子 1 乃至 2 個を含有するヘテロ環基である請求の範囲 13 記載のムスカリンM₃ 受容体拮抗剤。

15. A環が一般式(II b)又は(II c)で示される基である請求の範囲 9 又は 10 記載のムスカリンM₃ 受容体拮抗剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/01436

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07D207/14, 211/34, 211/42, 211/46, 211/54, 211/58,
211/22, 401/06, 405/06, 409/06, 451/06, 453/02, A61K31/40, 31/435,
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC 31/445

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁵ C07D207/00-50, 211/00-98, 401/00-14, 405/00-14, 409/00-
14, 451/00-14, 453/00-06, A61K31/40-465

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, A, 93-16048 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), August 19, 1993 (19. 08. 93), (Family: none)	1-15
A	WO, A, 92-6958 (BRITISH TECHNOLOGY GROUP LTD.), April 30, 1992 (30. 04. 92) & GB, A, 2,249,093 & EP, A, 506,903 & JP, A, 5-504578	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

November 22, 1994 (22. 11. 94)

Date of mailing of the international search report

December 13, 1994 (13. 12. 94)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl⁵ C07D207/14, 211/34, 211/42, 211/46, 211/54, 211/58, 211/22, 401/06, 405/06, 409/06, 451/06, 453/02, A61K31/40, 31/435, 31/445</p>		
<p>B. 調査を行った分野</p>		
<p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl⁵ C07D207/00-50, 211/00-98, 401/00-14, 405/00-14, 409/00-14, 451/00-14, 453/00-06, A61K31/40-465</p>		
<p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p>		
<p>国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAS ONLINE</p>		
<p>C. 関連すると認められる文献</p>		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, A, 93-16048 (藤沢薬品工業株式会社), 19. 8月. 1993 (19. 08. 93) (ファミリーなし)	1-15
A	WO, A, 92-6958 (BRITISH TECHNOLOGY GROUP LTD), 30. 4月. 1992 (30. 04. 92) &GB, A, 2,249,093 & EP, A, 506,903 &JP, A, 5-504578	1-15
<p><input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>		
<p>* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献。</p>		
<p>国際調査を完了した日 22. 11. 94</p>	<p>国際調査報告の発送日 13. 12. 94</p>	
<p>名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>特許庁審査官 (権限のある職員) 星野 紹英 ⑤</p>	<p>4 C 8 2 1 7</p>
<p>電話番号 03-3581-1101 内線</p>		<p>3454</p>

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.